

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

H. LABBÉ

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DES COMPOSÉS AMMONIACAUX.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 2^e Juin 1909, devant la Commission d'Examen

MM. DASTRE,	<i>Président.</i>
G. BERTRAND	} <i>Examineurs.</i>
LEDUC	

PARIS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. DAVY

52, RUE MADAME, 52

1909

A : n° 612
d'ordre :
1347

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

H. LABBÉ

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DES COMPOSÉS
AMMONIACAUX.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 2^e Juin 1909, devant la Commission d'Examen



MM. DASTRE,

G. BERTRAND

LEDUC

Président.

} *Examineurs.*

PARIS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. DAVY

52, RUE M^{LE}DAME, 52

1909

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen **P. Appell**, *Professeur* Mécanique rationnelle.
Doyen honoraire **G. Darboux**, — Géométrie supérieure.

Professeurs honoraires. } **L. Troost.**
Ch. Wolf.
J. Riban.

Professeurs... } **Lippmann**..... Physique.
Bouty..... Physique.
Boussinesq..... Phys. mathém. et calcul des probabilités.
Picard..... Analyse supérieure et algèbre supérieure.
H. Poincaré..... Astronomie mathém. et mécanique céleste.
Y. Delage..... Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
G. Bonnier..... Botanique.
Dastre..... Physiologie.
Koenigs..... Mécanique physique et expérimentale.
Vélain..... Géographie physique.
Goursat..... Calcul différentiel et calcul intégral.
Chatin..... Histologie.
Pellat..... Physique.
Haller..... Chimie organique.
Joannis..... Chimie (Enseignement P. C. N.).
Janet..... Physique —
Wallerant..... Minéralogie.
Andoyer..... Astronomie physique.
Painlevé..... Mathématiques générales.
Haug..... Géologie.
Tannery..... Calcul différentiel et calcul intégral.
Raffy..... Application de l'analyse à la géométrie.
Houssay..... Zoologie.
H. le Chatelier..... Chimie.
Gabriel Bertrand..... Chimie biologique.
M^{me} P. Curie..... Physique générale.
N..... Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
Caullery..... Zoologie, Evolution des êtres organisés.
C. Chabrié..... Chimie appliquée.
G. Urbain..... Chimie.

Professeurs-adjoints... } **Puiseux**..... Mécanique et astronomie.
Leduc..... Physique.
Hadamard..... Calcul différentiel et calcul intégral.
Matruchot..... Botanique.
Michel..... Minéralogie.
Bouveault..... Chimie organique.
Borel..... Théorie des fonctions.
G. Pruvot..... Anatomie comparée.

Secrétaire **A. Guillet.**

A Mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR DASTRE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES
MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HISTORIQUE

Des recherches expérimentales, dont la plupart datent du début de la période contemporaine, ont tendu à montrer que les sels ammoniacaux ingérés dans l'organisme animal (mammifères et homme) ne s'éliminaient pas sous leur forme chimique première par la voie urinaire. Après absorption et mise en circulation, les sels ammoniacaux subiraient une transformation qui, modifiant plus ou moins profondément leur molécule chimique, les amènerait à l'état d'urée.

C'est sous cette forme qu'on retrouverait, exclusivement ou pour la majeure partie, les sels ammoniacaux dans l'émonctoire urinaire. Au dire des auteurs qui en ont admis la réalité, cette transformation paraît nécessitée par la forte toxicité des composés ammoniacaux. C'est par le jeu d'une réaction naturelle de défense de l'organisme concentrée en une fonction dite « antitoxique ammoniacale », que s'effectuerait la transformation de l'ammoniaque, en un corps beaucoup moins toxique : l'urée.

L'historique critique de cette question est malaisé à faire, car les arguments expérimentaux ou d'ordre théorique invoqués par les différents auteurs qui l'ont abordée sont loin d'être univoques. Aussi, dans une revue générale des fonctions du foie (*Dict. Phys.*, p. 808) le professeur Dastre émet-il des réserves sur l'importance de cette fonction transformatrice ammoniacale.

Certains physiologistes à tort ou à raison, font en effet résider dans le foie ce pouvoir singulier de transformation que posséderait l'organisme à l'égard des composés ammoniacaux. Ces auteurs ont cherché à démontrer directement, la véracité de leurs vues par des circulations artificielles de liquides à travers le foie. Ces recherches étaient corroborées dans leurs résultats par la détermination de la composition du liquide, avant et après son passage dans le viscère.

D'autres expérimentateurs se sont placés dans des conditions physiologiques normales d'activité du foie et ont cherché à saisir uniquement les différences de composition du sang avant et après son passage dans le foie. Cette méthode serait, en théorie, susceptible de faire apparaître avec précision une des fonctions essentielles du système porte.

Nous dirons le peu de créance qu'il nous paraît falloir accorder,

systématiquement, aux expériences qui ont été réalisées par ce mode de procès.

On a, cherché enfin, par l'ingestion provoquée de sels ammoniacaux, à saisir les modalités de leur élimination, tant au point de vue de ses circonstances physiologiques que du mode chimique de cette expulsion. En d'autres termes, on a voulu vérifier si les composés ammoniacaux s'éliminaient par l'urine; et, en cas positif, déterminer sous quelle forme chimique ils apparaissaient dans cet émonctoire.

Ce dernier mode d'observation paraît être le seul rationnel et susceptible d'aboutir à des conclusions inattaquables. Mais, jusqu'à présent, ces expériences d'élimination ont été faites, soit en s'aidant de techniques défectueuses, soit dans des conditions de durée trop hâtives, soit encore avec ces divers inconvénients réunis.

Quelques physiologistes, sentant à quel point étaient, jusqu'à présent, fragiles les conclusions des expériences conformes aux plans que nous venons d'esquisser, ont abandonné la voie tracée. Ils ont cherché s'il n'existait pas une méthode pouvant dégager les preuves physiologiques et chimiques directes (et non plus indirectes) de la transformation intégrale des sels ammoniacaux en urée dans l'organisme. A tort ou à raison, ces auteurs ont pensé pouvoir localiser pareille action dans le foie.

Dans cet ordre d'idée, c'est Schröder qui paraît avoir fait, le premier, l'expérience ayant finalement entraîné la conviction que l'une des fonctions du foie, est de transformer au passage les sels ammoniacaux introduits dans le sang pour les amener à l'état d'urée.

Nous discutons, d'autre part, les expériences de Schröder. Disons, dès maintenant, que l'absence de précision dans la technique, à défaut d'autres causes d'erreur, rend leurs conclusions illusoire, et vaine l'apparente précision des chiffres. Dans le sang, après passage dans le foie, Schröder dose, en effet, l'urée, par une méthode très critiquable (nous le démontrons d'autre part), mais il *ne dose pas simultanément l'ammoniaque*, de sorte qu'il ne peut dire si la somme totale de l'azote est constante. Dans ces conditions, on ne saurait, légitimement, attribuer les augmentations en urée, qu'il constate, à une transformation des sels ammoniacaux. Bien plus logiquement, apparaît-elle comme le résultat d'un simple lavage de l'organe entraînant une certaine proportion de l'urée qu'il contient ou produit.

La solution du problème analytique *intégral*, dans le cas où

s'était placé Schröder, eût été d'une extrême complexité. On sait que le sang contient naturellement de l'ammoniaque : cette quantité est fort variable, non seulement d'un sujet à un autre, mais d'une heure à une autre, d'un état physiologique à un autre. Il eût fallu doser, à l'avance, l'ammoniaque dans le sang qu'on allait faire circuler dans le foie, condition pour ainsi dire impossible à réaliser pratiquement.

En fait, le problème analytique posé par Schröder est si complexe et si difficile à résoudre, non seulement pour un cas isolé, mais surtout pour des expériences renouvelées en série, que des expérimentateurs plus modernes, comme Nencki, Salaskin, Zaleski, etc., s'ils ont attaqué le problème inverse du dosage exact de l'ammoniaque dans le sang et l'ont résolu d'une manière satisfaisante, n'ont pu, d'autre part, effectuer, dans les tissus solides ou liquides, le dosage simultané d'azote total, d'azote ammoniacal et d'azote uréique, qui pourrait entraîner la conviction.

Nous allons passer successivement en revue les principales expériences sur lesquelles se sont appuyées les conclusions des auteurs, qui ont voulu faire du foie, (tranchant ainsi la question du métabolisme ammoniacal), un organe transformateur des sels ammoniacaux ingérés; organe fonctionnant suivant un mécanisme qui amènerait, régulièrement et presque intégralement, lesdits sels ammoniacaux à l'état d'urée.

*
* *

A. La transformation expérimentale, dans certains viscères ou par certains tissus, des sels ammoniacaux en urée.

C'est, primitivement, sur les expériences de Schröder (*Zeitsch. f. phys. Chem.*, 2, p. 228), qu'on a admis que, par passage à travers le foie, le carbonate d'ammonium en solution sanguine, était transformé en urée.

Voici, en résumé, les résultats qu'a obtenus Schröder:
Sur 1.000 grammes de sang:

Urée :

Avant pass.	0,462	0,538	0,193	0,499	0,418.
Après pass.	0,812	1,177	0,599	0,726	1,351.

5 heures après : 1,253.

Les méthodes analytiques de détermination de l'urée, employées par Schröder, ont été critiquées, avec juste raison, par divers auteurs. Outre cette cause d'erreur, il semble qu'on peut admettre que cette expérience ne prouve rien en faveur d'un pouvoir de transformation des sels ammoniacaux, spécifique pour le tissu hépatique. Dans la circulation artificielle pratiquée par Schröder, il y a eu lavage du foie, entraînement dans le liquide sortant, des petites quantités d'urée, préexistant en réserve dans le foie, ou se produisant au fur et à mesure de l'expérience, par le jeu même du fonctionnement normal de l'organe.

Pour que cette expérience ait une réelle signification, il eût fallu tout au moins, que le liquide employé fût exactement dosé, initialement et à sa sortie du foie, au point de vue de sa teneur en sels ammoniacaux.

Du reste, il est important de noter, au point de vue analytique, qu'une surcharge considérable en sels ammoniacaux pouvait être dosée concurremment à l'urée dans la méthode de Schröder. La précipitation par le nitrate mercurique doit entraîner des quantités notables de sel ammoniacal.

Ch. Richet qui, à d'autres points de vue, fait fond sur les expériences de Schröder, reconnaît qu'on ne peut s'appuyer sur elles pour affirmer la transformation du carbonate d'ammoniaque en urée dans le foie (*Dict. de phys.* art. *Foie*, p. 687).

D'une façon générale, il paraît impossible de recourir à ce système séduisant des circulations artificielles pour prouver l'existence du processus de transformation hépatique des composés ammoniacaux en urée. Ch. Richet a bien montré que, même après la mort, dans un foie de chien laissé à l'étuve, en éliminant soigneusement les fermentations microbiennes, la formation d'urée continuait, du seul fait de la vie persistante des cellules hépatiques. A plus forte raison, ce phénomène, se produisant bien plus énergiquement dans la vie, doit venir fausser les résultats de toute expérience de comparaison.

On est ainsi amené à interpréter les résultats des constatations expérimentales faites sur l'autolyse (autodigestion) du foie ou du tissu hépatique.

Ch. Richet (C. R. 118, p. 1124) a montré que le foie, trempé dans la paraffine à 100 °, puis abandonné à lui-même aseptiquement à 38° pendant quatre heures environ, se charge en urée. L'augmentation n'est pas moindre de 400 0/0 (0,8 0/00 au lieu de 0,2).

Richet et Chassevant, ont confirmé ces premiers résultats dans

une nouvelle série d'expériences (B. B. 1897). Schwarz, en 1898, (A. P. P. XLI, p. 60), a trouvé également une notable augmentation de l'urée dans le foie après la mort, environ 40 0/0. Fait capital pour le point qui nous occupe, il a constaté que, ni l'ammoniaque ajoutée, ni l'oxamide, ni l'acide oxamique, n'ont augmenté les proportions d'urée formée. C'est ainsi qu'il a établi, qu'en quatre heures, 1 kilogramme de foie pouvait donner, *de lui-même*, 0 gramme 367 d'urée en moyenne, dans des conditions rigoureuses d'asepsie et de dosages.

Gottlieb, en 1895, (*Centralbl. f. d. Krank. d. Harnorg*, 6, 480), a également trouvé que le foie, en milieu aseptique à 40°, produit un corps, qu'on peut, par ses allures et ses réactifs chimiques, identifier à l'urée.

O. Lœwi (*Z. f. phys. Chem.*, 28, p. 511), dans une étude très soignée, a également constaté la formation, dans l'autolyse du foie, en milieu aseptique, d'une substance présentant la plupart des caractères de l'urée, mais qu'il croit plutôt être un acide aminé très voisin de l'urée, dérivant du glycocolle. Il a constaté que la *présence d'un sel ammoniacal*, tel que l'*acétate d'ammoniaque*, est absolument *sans effet* sur la production ou l'augmentation de ce corps.

Jacobi, dans sa récente étude, a été encore plus loin (*Ergeb. d. phys*, 1, p. 532). le tissu hépatique, mis à l'abri de toute action microbienne, donne, par le temps, des quantités croissantes d'azote se dégageant sous forme ammoniacale par coction avec la magnésie. Jacobi a fait la preuve directe qu'il s'agissait, pour une partie du moins, d'ammoniaque elle-même. Il en conclut que l'autolyse hépatique peut conduire les produits de la transformation de la substance albuminoïde jusqu'au terme ultime ammoniacque. Si, au cours de cette opération, il se produit de l'urée, elle semble *être transformée partiellement elle-même en ammoniaque*. S'il n'est pas prouvé qu'*in vivo* ce même phénomène puisse se produire dans le foie, en tout cas cette constatation rend singulièrement difficile à admettre la réalité du phénomène contraire, c'est-à-dire, la *transformation régulière des composés ammoniacaux par le foie en urée*.

Schwarz, en 1898 (A. P. P. 41, p. 60), dans un travail soigné, dans lequel l'urée était dosée par le procédé précis de Mörner-Sjöqvist a constaté que si du tissu hépatique, aussitôt après la mort, ou dans les heures qui suivent, pouvait former de l'urée, le même tissu était tout à fait incapable de transformer en urée, la moindre partie d'ammoniaque *ajoutée* sous forme de sel ammoniacal, ni l'oxamide, ni l'acide oxamique.

Ce travail emprunte, à ses conditions de précision analytique, une importance capitale.

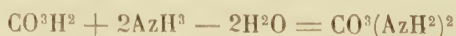
O. Læwi (Z. f. phy. Ch., 26), toujours avec des méthodes techniques irréprochables, a montré, d'autre part (au cours d'un travail destiné à vérifier si le tissu hépatique était apte à former de l'urée), que les sels ammoniacaux étaient incapables, d'accroître la proportion de la substance spéciale (identique ou non) à l'urée, que forme le tissu hépatique par action de son propre ferment soluble.

En résumé, le tissu hépatique, en autolyse aseptique, ne fournit pas d'urée, mais donne régulièrement naissance soit à de l'ammoniaque, soit à des générateurs d'ammoniaque. L'urée elle-même, suivant Ch. Richet (*loc citat.*) semble bien, dans le tissu hépatique, être transformée en ammoniaque, au moins partiellement. On ne saisit pas bien pourquoi cette fonction ammoniac-formatrice serait totalement inversée *in vivo*. On ne saurait douter, en tout cas, qu'il s'agit bien d'ammoniaque dans les recherches de Jacobi : dans une deuxième série d'expériences, cet auteur a pu doser l'ammoniaque par la méthode de Schloësing et confirmer ainsi ses premiers résultats.

B. La transformation « in vivo » des composés ammoniacaux en urée.

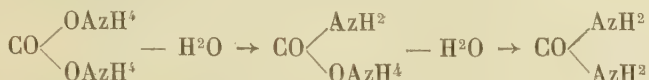
C'est Schmiedeberg et Hallevorden (A. P. P. 8, p. 1 et 12, p. 237), à la suite des expériences « fondamentales » de v. Knieriem (en ce sens qu'elles contredisaient formellement les résultats de tous les auteurs précédents, notamment ceux qu'avaient publié Neubauer et Salkowski), qui édifièrent la théorie de la relation, nécessaire dans l'organisme, entre l'urée et les sels ammoniacaux. Quand au sens de cette relation elle serait d'engendrer (urée) à engendresseurs (sels ammoniacaux).

Schmiedeberg et Hallervorden s'appuyaient sur cette théorie, déjà bien douteuse à leur époque et hasardée, absolument controversée et purement gratuite à l'heure actuelle (depuis les recherches de Schützenberger, Fischer et son école), que la désassimilation des matières albuminoïdes aboutit à la formation d'acide carbonique et d' AzH^3 . Ces deux corps s'uniraient alors, avec élimination d'eau, pour former de l'urée :



Drechsel a complété cette théorie « chimique » en intercalant,

entre le carbonate d'ammonium et l'urée un produit intermédiaire, le carbamate d'ammonium, qu'il considère comme le formateur immédiat de l'urée dans l'organisme. Le processus serait, dès lors, le suivant :

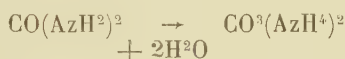


Ces vues sont appuyées expérimentalement sur la découverte de petites quantités de carbamate d'ammonium dans le sang du chien, et de carbamate de calcium dans l'urine du cheval. D'après Hahn et Nencki (*Arch. Sc. Biol.*), l'urine du chien et celle de l'homme renfermeraient presque constamment un peu d'acide carbamique.

Massen et Pawlow (*Arch. Sc. Biol.* **1**, p. 401.) ont, d'autre part, trouvé que l'urine des chiens à fistules d'Eck (suppression de la circulation hépatique) contient, d'une façon constante, de l'acide carbamique et qu'on observe chez ces animaux à plus ou moins longue échéance le tableau fidèle de l'empoisonnement ammoniacal.

On peut discuter la théorie précédente à deux points de vue, savoir : le point de vue chimique, le point de vue expérimental.

1° Au point de vue chimique, cette théorie est très faible et paraît bien difficile à accepter. Le processus si connu et si répandu de la transformation de l'urée par hydrolyse en sel ammoniacal, est bien aisé, soit à constater, soit à reproduire sans aucune précaution, dans le sens naturel :



Il est impossible, au contraire, dans les conditions ordinaires physiologiques, *in vitro* comme *in vivo*, dont nous pouvons disposer, de reproduire à volonté, en série ou accidentellement, le processus de déshydratation supposé par Schmiedeberg. Il faudrait, tout au moins, avoir isolé une diastase à propriété déshydratante ou avoir reconnu son existence pour admettre la possibilité d'une pareille transformation. On en est encore à ce premier point de la démonstration.

De plus, comment supposer qu'une déshydratation pourra s'effectuer au sein du milieu aqueux que constituent les cellules vivantes de l'organisme ? A notre connaissance, il n'existe aucun exemple de déshydratation analogue ; à défaut de ferment, on est en droit de demander quel serait l'agent fixateur déshydratant ?

Nous savons aussi, depuis Berthelot, que l'union d'une base et

d'un acide donne lieu à un fort dégagement de chaleur, correspondant à une réaction exothermique. La réaction inverse de décomposition d'un sel, presque nécessairement endothermique, ne peut se produire que dans des conditions spéciales, à température très élevée. Elle paraît matériellement irréalisable dans le milieu organique.

Jusqu'à preuve objective du contraire, on ne saurait que s'inscrire en faux, contre la possibilité d'une pareille transformation, au point de vue chimique.

C. Les constatations expérimentales directes établissent-elles la transformation des sels ammoniacaux en urée dans l'organisme ?

Par preuves indirectes, on a remarqué que l'ingestion des acides favorisait l'élimination de l'ammoniaque, et que celle des alcalins, au contraire, la diminuait fortement.

Ces faits ont été notés chez l'homme et chez le chien, carnivores tous deux ; il semble que ces remarques soient appuyées sur des données expérimentales sérieuses.

On a édifié, sur les faits que nous venons d'énoncer, une séduisante théorie suivant laquelle cette neutralisation des acides par l'ammoniaque constitue le mécanisme par lequel *l'organisme des carnivores résiste continuellement à l'intoxication par les acides*.

Cette théorie contient vraisemblablement une part de vérité. Elle devient tout à fait incompréhensible lorsqu'on veut y ajouter un rôle spécifique joué par l'urée. L'ammoniaque, facteur d'anti-intoxication acide, neutralisant net, apparaît comme formée, au prorata des possibilités de l'organisme et de la digestion ; elle est généralement produite en quantité suffisante pour neutraliser chimiquement les acides ingérés ou créés par le métabolisme normal des albuminoïdes. L'organisme ne paraît donc avoir aucun intérêt à diminuer cette quantité d'ammoniaque formée, qui est toujours, à tout prendre, inférieure à sa tâche, puisque les humeurs issues de l'organisme sont normalement acides. Dans la théorie de la protection de l'organisme contre les acides, la soi-disant transformation de l'ammoniaque en urée apparaît, non seulement comme gratuite, mais comme inutile au premier chef. On peut, tout en admettant fort bien la possibilité du rôle neutralisateur de l'ammoniaque, dissocier complètement, en la réservant, la question de la transformation de l'ammoniaque en urée.

Il en résulte qu'ainsi isolé, ce dernier problème se présente comme devant avoir une solution de nature purement expérimentale. Il n'y a aucune raison, chimique, physiologique, qui milite en faveur de la transformation de l'ammoniaque en urée ou l'impose. Il y a une série d'arguments techniques puissants qui la combattent.

Il ne reste donc plus à porter les investigations que sur un seul point :

Oui ou non, constate-t-on *expérimentalement*, qu'*in vivo*, les sels ammoniacaux sont, intégralement ou pour la majeure partie, transformés en urée ? C'est pour solutionner définitivement cette question, que nous nous sommes livrés à plusieurs séries de recherches expérimentales, conduites avec le maximum de précisions et le minimum d'aléa que nous ayons pu obtenir.

On est bien loin, de pouvoir dégager la réponse irrévocable à la question précédente, en consultant les nombreux mémoires et les multiples expériences qu'ont publiés les auteurs précédents.

Si, d'après les uns, l'absorption des sels ammoniacaux est suivie de leur élimination en nature, sans trace de transformation en urée, pour les autres, tous les sels ammoniacaux seraient transformés presque intégralement en urée par leur passage dans l'organisme et éliminés dans l'urine sous ce dernier état. Pour d'autres encore, il y aurait lieu de distinguer la nature des radicaux acides ingérés et de ranger certains sels dans la classe des produits non transformés ; les autres, dans la série des substances transformées en urée.

*
* *

Nous allons résumer les principales contributions à l'étude de cette question depuis qu'elle est posée dans la science. En mesurant la complexité du problème et les divergences touchant sa solution, on sera peut-être porté à critiquer avec indulgence les points par lesquels, malgré tous nos efforts, nos propres investigations peuvent pêcher.

§ I. *Première période* (avant 1874, et les recherches de v. Knie-riem).

Liébig avait attribué à l'ammoniaque, en tant que produit de la dégradation des substances azotées, uniquement le rôle d'un produit de décomposition d'une substance constituante de l'urine ; d'après lui, il n'y aurait que des traces d'ammoniaque dans l'urine normale.

Boussingault (*J. f. prak. Ch. t. LXIV*), en dosant l'ammoniaque

urinaire, trouva des résultats qui confirmaient ceux de Neubaüer. Ce dernier, dans une longue série de recherches, ayant divisé des urines en deux portions, dont l'une fut préalablement précipitée par le sous-acétate de plomb, trouva la même quantité d'ammoniaque dans les deux parties. Il reconnut aussi que l'urée pure ne fournit pas trace d'ammoniaque au cours de la méthode qu'il employait. L'ammoniaque ne pouvant venir ainsi, ni de la décomposition de l'urée, ni des pigments, doit suivant cet auteur, *préexister dans l'urine normale* : c'est là une notion fondamentale.

Tandis que Boussingault, par sa méthode, trouvait, en moyenne, 1 gr. 37 d'ammoniaque par litre d'urine humaine, Neubaüer trouvait 1 gr. 60. Ces chiffres nous apparaissent comme bien peu différents eu égard aux différences d'alimentation vraisemblables des sujets en expérience. Thiry (*Z. f. rat. med*, 17) conclut, de ses expériences, que *partie de l'azote normal doit abandonner l'organisme sous forme d'ammoniaque*. C'est une seconde notion fondamentale qui venait compléter celle qu'avait apportée Neubaüer. Zabelin (*A. C. u. P.* 130, p. 54), au contraire, critique ces résultats de Thiry et à l'aide, sans doute, d'une technique défectueuse, conclut que l'ammoniaque résulte de la fragmentation d'une partie constituante de l'urine aisément décomposable.

Lehmann, (*Hand. ph. Ch.*) en outre, apporte cette notion nouvelle et vérifiée depuis, maintes fois, qu'il existe des sels ammoniacaux à l'état normal dans le suc gastrique, notamment du carbonate d'ammoniaque.

Schunk (*Proc. roy. Soc.*, 15, 1867), trouve dans l'urine humaine des cristaux qu'il identifie à l'oxalate d'ammoniaque. Baumstark, de son côté, isole un corps cristallin $C^3H^8 Az^2O$ qui, traité avec l'eau de baryte, abandonne la moitié de son azote à l'état d'ammoniaque, tandis que l'autre partie se transforme en éthylamine.

*
* *

Les premières recherches sur l'élimination provoquée des sels ammoniacaux dans l'organisme furent celles de Bence-Jones. Il arriva au résultat erroné, qu'une partie des sels ammoniacaux introduits dans l'organisme sont éliminés à l'état de AzO^3 , c'est-à-dire sous forme de radical acide. Jaffé et Lehman confirmèrent ces résultats. Mais, en 1861, Wulsius (*Dis-Dorpat*) montra que l'acide azotique ne se trouve dans l'urine qu'en minime quantité, et que cette quantité n'est nullement augmentée par l'ingestion des sels ammoniacaux.

C'est de Neubaüer (*J. f. prak. Chen.* t. LXIV) que datent, sur ce sujet, les plus sérieuses expériences. Cet auteur ayant établi, par de longues expériences de contrôle, le taux d'élimination normale de l'ammoniaque, fit ingérer à son sujet, pendant cinq jours consécutifs, une quantité totale de 10 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque. Il trouva, d'autre part, dans le même temps, une quantité de 9 gr. 57 d'ammoniaque éliminée dans l'urine. Il conclut donc, en résumé, à l'élimination à peu près complète, et en tout cas à l'absence complète de *transformation chimique*, des sels ammoniacaux introduits dans l'organisme.

Des expériences du même ordre furent reprises en 1862, par Lohrer (*Dissert. Dorpat*, 1862).

Après avoir essayé les diverses méthodes de dosage de l'ammoniaque, cet auteur trouva que la meilleure est celle de Neubaüer-Schlöesing (méthode que nous avons contrôlée et utilisée dans nos expériences). Ayant déterminé, comme contrôle, sa propre élimination normale d'ammoniaque, Lohrer se soumit à un régime d'ingestion de chlorhydrate d'ammoniaque et vérifia l'augmentation d'élimination dans l'urine : a) dans la première expérience, il s'élimina, dans les trois jours suivant l'ingestion, 1/3 de l'ammoniaque par la voie urinaire ; b) dans la deuxième expérience, en deux jours, plus de la moitié de l'ammoniaque était déjà éliminée par la voie rénale ; c) la troisième et la quatrième fois, on trouva dans l'urine un peu plus d'ammoniaque que le sel ingéré n'en contenait. Comme les expériences se suivaient sans interruption, on est en droit de penser que l'excès ainsi constaté en dernier lieu avait été retenu transitoirement dans l'organisme. D'une façon globale, on retrouva, sur 9 gr. 4 d'ammoniaque, seulement 7 gr. 6 dans l'urine, soit 80,8 0/0. Du déficit, soit 1 gr. 8 et de son sort, Lohrer ne put trouver d'explications.

Lohrer avait donc introduit cette troisième notion fondamentale que l'ammoniaque ingérée ne s'élimine pas nécessairement dans 24 heures, mais peut être retenue plusieurs jours dans l'organisme, en sorte qu'il n'est pas légitime de *fermer hâtivement les bilans ammoniacaux*.

Dans une autre série, Lohrer, sur 29 gr. 8 d'ammoniaque ingéré, retrouva 24 gr. 1 dans l'urine, soit encore 80,80 0/0.

Ici se ferme l'ère ancienne des études sur le métabolisme des sels ammoniacaux après leur introduction dans l'organisme. Elle est couronnée par les conclusions des travaux de Neubaüer et de Lohrer qui, à de minimes différences près, ont trouvé :

1° Que l'ammoniaque est un constituant normal de l'urine;

2° Que l'ammoniaque des sels ammoniacaux introduits dans l'organisme s'élimine, comme telle, sans transformation chimique, par la voie urinaire;

3° Qu'il peut exister dans l'organisme des rétentions plus ou moins prolongées de sels ammoniacaux.

§ II. Période contemporaine.

En 1874, Lange (*Dis-Dorpat*) trouva, concernant le passage des sels ammoniacaux dans l'organisme, des résultats strictement contradictoires avec ceux que nous venons de formuler.

Lange, ayant *injecté* (et non fait *ingérer*) à des chats, une solution de carbonate d'ammoniaque dans la jugulaire, put caractériser de l'ammoniaque dans l'air d'expiration et dans le sang circulant. Les résultats furent les mêmes, lorsqu'on injectait du carbonate ou du chlorhydrate d'ammoniaque.

D'après Lange, les sels ammoniacaux doivent subir une transformation dans le sang. Le sang d'un organisme, auquel on a ajouté du carbonate d'ammoniaque, ne rend, au dosage, que le 1/4 de l'ammoniaque sous sa forme chimique primitive. Le reste, échappant à l'analyse, doit se trouver vraisemblablement transformé en une autre combinaison chimique.

C'est à la suite de ces résultats inattendus, que von Knieriem entreprit une nouvelle série de recherches sur le même sujet.

Nous allons, en les résumant, critiquer ces recherches avec quelques développements, car elles paraissent avoir été, dans la période contemporaine, la base fondamentale de la théorie qui tend à exprimer que l'organisme en bon état, transforme *intégralement* les composés ammoniacaux ingérés en urée.

v. Knieriem (*Zeit. f. Biol.* **10**, p. 26), introduisit dans ses expériences deux éléments de précision qu'avaient négligés ses prédécesseurs : 1° la constance et la connaissance de l'alimentation du sujet (chien et homme) ;

2° L'obtention préliminaire de l'équilibre corporel et de l'équilibre azoté.

Le sel adopté dans les expériences fut le chlorhydrate d'ammoniaque: il fut ingéré à la sonde. C'est là une méthode défectueuse que nous avons pris soin d'éviter dans nos recherches personnelles. Si l'ammoniaque fut dosée avec des garanties de précision par la méthode de Neubaüer-Schlœsing, par contre, l'azote uréique fut déterminé par une technique défectueuse, celle de Bunsen, modifiée par Schulzen et Nencki. Nous discutons plus loin la valeur de cette technique.

Les résultats obtenus sur le chien furent les suivants:

La moyenne d'élimination uréique, pendant la période normale comparative du chien, était de 3 gr. 049 d'azote uréique quotidiens, soit, en urée : 6 gr. 51.

Pendant les *deux* jours seulement soumis à l'influence de l'ingestion du chlorhydrate d'ammoniaque, on trouva, au total, 8 gr. 11 d'urée, soit 1 gr. 60 d'urée supplémentaire (et non 2 gr. 013 comme le calcule Knieriem), soit 0 gr. 939 d'azote uréique supplémentaire.

La différence entre ce chiffre et celui de l'ingestion d'azote ammoniacal soit 0 gr. 107 d'azoté, soit, en ammoniaque, 0 gr. 13, correspond sensiblement à l'augmentation d'élimination de l'ammoniaque, trouvée égale à 0 gr. 111, dans le calcul de Knieriem. En réalité, dans notre calcul rectifié, cette différence monte à 0 gr. 3 d'azote ammoniacal, soit 0 gr. 36 d'ammoniaque, chiffre qui ne correspond plus du tout à l'élimination.

Quoi qu'il en soit, la conclusion catégorique de cette expérience, c'est, pour Knieriem, qu'à la suite de l'ingestion du chlorhydrate d'ammoniaque dans l'organisme du chien, l'ammoniaque de ce sel se transforme à peu près intégralement en urée; soit, exactement, pour une proportion de 93,04 0/0. Quant à l'ammoniaque, elle ne repasserait sous forme chimique telle, que pour une proportion de 8,96 0/0 au plus.

Ces résultats contredisaient si formellement ceux de Neubaüer, que l'auteur chercha à les vérifier sur l'homme. Dans une expérience faite sur lui-même, Knieriem obtint les résultats suivants:

L'élimination sensiblement constante des jours préparatoires étant de 0 gr. 625 en moyenne, le total, pour les trois jours d'ingestion de chlorhydrate d'ammoniaque (ingestion totale = 2.747) atteignit 2 gr. 2744, soit, en tout:

Augmentation d'élimination ammoniacale = 0,397

Si l'élimination s'était faite en *nature*, on eût dû trouver 3 gr. 3.

Il en fut tout différemment pour l'uréc. La moyenne de l'élimination d'urée pour les jours normaux était de 27 gr. 68. Il y eût un supplément d'élimination uréique, pour les jours à chlorhydrate d'ammoniaque, égal à 4 gr. 99, correspondant à 2 gr. 329 d'azote.

Or, l'azote en excès était, au total, de 2 gr. 747. La différence, soit 0 gr. 418 d'azote (soit 0 gr. 50 d'ammoniaque), correspond sensiblement à l'augmentation trouvée dans l'élimination de l'ammoniaque.

On doit remarquer que, dans ces chiffres de Knieriën, il n'y a pas, de son aveu même, concordance approchée entre l'azote uréique théoriquement formé et l'azote uréique réellement trouvé. Il attribue cette divergence à des défauts dans sa technique, qui était, en effet, fort défectueuse. De plus, si on calcule les rapports azoturiques correspondant à la période d'ingestion, pour lesquels on devrait trouver une forte augmentation, on constate qu'il y a eu, plutôt, légère diminution.

D'autre part, la différence (AzT-AzU), entre l'azote total urinaire et l'azote uréique, aurait dû diminuer considérablement, au cours de la période d'ingestion. Le tableau suivant montre qu'elle a augmenté, au contraire, dans de fortes proportions :

Rapports azoturiques				AzT — AzU	
Non	{ 29...	91.3	p. c...	1.26	} 2.54 en plus + 0.68
ingestion	{ 30...	91.0	— ...	1.28	
Ingestion	{ 31...	88.6	— ...	1.78	
	{ 1 ^{er} ...	90.7	— ...	1.44	

Ces 0 gr. 68 d'azote non uréique éliminés dans la période d'ingestion, et dont Knieriën a négligé de tenir compte, viennent détruire la validité des conclusions qu'il a voulu tirer de ses expériences. Ces conclusions étaient, au résumé, les suivantes :

1° L'urine contient normalement de l'ammoniaque éliminée sous forme encore inconnue. Cette quantité est un peu augmentée par un apport provoqué de sels ammoniacaux. Mais la plus grande partie de cette ammoniaque se transforme dans l'organisme en urée (et peut-être en leucine comme échelon préparatoire) ;

2° Le chlorhydrate d'ammoniaque peut être retenu longtemps dans l'organisme sans s'éliminer. On voit qu'en se reportant aux conditions de l'expérience, cette deuxième conclusion infirme la valeur de la première.

Knieriën, en outre, discutait dans son mémoire, les hypothèses qu'on pouvait mettre en avant, touchant la transformation des sels ammoniacaux en urée. D'après Schultzen, (*Zeit f. Biol.*, 8, 1872) l'ammoniaque s'ajouterait directement à l'acide cyanique libre d'après la formule



On pourrait cependant attribuer une certaine probabilité à une autre théorie, qui attribue la formation de l'urée, comme matériel initial, au carbonate d'ammoniaque, avec départ d'eau et d'acide carbonique.

Nous discutons, dans un autre chapitre, la valeur ou l'in vraisemblance respectives de ces hypothèses.

Ces expériences de Knieriem, ont fait foi, jusqu'à présent, et, faisant oublier, injustement à notre avis, les belles expériences de Neubauer, entraîné les convictions de la plupart des physiologistes et des expérimentateurs.

C'est ainsi que, d'après Marfori, le lactate d'ammoniaque injecté à des chiens, à la dose de 0 gr. 1 à 0 gr. 06 par kilogramme et par heure, est *intégralement* transformé en urée. On verra que nos résultats contredisent formellement cette assertion.

Lohrer et Bucheim ont remarqué que le citrate d'ammoniaque injecté se transforme intégralement en urée, tandis que le citrate de potasse donne une urine alcaline, ce qui ne se produit pas avec le citrate d'ammoniaque, puisqu'il ne fournit que de l'urée.

D'après Féder et Voët, l'acétate d'ammoniaque se transforme également en urée. Cependant, ces auteurs admettent, en contradiction avec von Knieriem, que, pour le chlorhydrate d'ammoniaque et probablement les sels ammoniacaux à radical acide minéral, les choses se passent un peu différemment.

Chez les herbivores, auxquels on donne du chlorhydrate d'ammoniaque, l'ammoniaque reparaitrait intégralement sous forme d'urée. Chez les carnivores, homme et chien, une partie de l'ammoniaque passerait sous forme de sel ammoniacal (et l'autre partie comme urée). Bunge attribue ce fait à l'acide sulfurique, provenant du soufre des protéides chez les carnivores. Ce soufre, en se neutralisant, produit du sulfate d'ammoniaque, alors que, chez les herbivores, l'excès de CO^2KH fait du carbonate d'ammoniaque qui se transforme ultérieurement en urée dans le foie.

Enfin, d'après Feder (en opposition absolue sur ce point avec Knieriem), chez le chien à jeûn, *tout* le chlorhydrate d' AzH^3 ingéré passe sous forme telle dans les urines.

•
* *

On vient de voir, en résumé, les résultats contradictoires qu'a fourni l'étude des éliminations provoquées de sels ammoniacaux, touchant le métabolisme général de ces sels.

Un certain nombre d'auteurs, persuadés de la réalité du rôle « antiammoniacal » du foie, d'une part, de son rôle uréopoiétique aux dépens de l'ammoniaque, d'autre part, ont cherché, dans l'étude même de la composition des tissus et des liquides de l'or-

ganisme, à l'état normal d'abord, et, ensuite, dans des conditions physiologiques provoquées, fort ingénieuses mais tout à fait anormales, la démonstration de ces faits.

Nous arrivons ainsi au groupe des expériences bien connues et si habilement conduites de l'Ecole russe, notamment de Nencki, Pawlow et leurs élèves.

Quoique ces expériences ne touchent pas directement la question du métabolisme éliminatoire des sels ammoniacaux, nous ne sommes pas moins obligés d'en tenir compte et de les résumer d'une façon critique, car leurs conclusions paraissent difficilement pouvoir s'harmoniser avec les nôtres. A notre point de vue, il est fort intéressant, du reste, de les confronter avec leurs contradicteurs, Biedl et Winterberg, qui, dans une série d'expériences très bien conduites, ont jeté un doute sérieux, sur la validité des conclusions de l'Ecole Pétersbourgeoise, s'ils ne sont pas parvenus à en infirmer du premier coup toute la valeur.

En 1895, Nencki et Zaleski publiaient une nouvelle méthode pour l'évaluation de la teneur en ammoniacque dans les organes et les liquides animaux. Nencki, Pawlow et leur école (*Arch. f. exper. path. und pharm.* **37**, p. 44) étudièrent le sang au point de vue de l'ammoniacque, ainsi que les organes de chiens normaux et ceux des chiens soumis à l'opération de la fistule d'Eck.

Leurs conclusions furent, en résumé, les suivantes:

Le sang de la veine-porte contient 3 à 4 fois plus d'ammoniacque que le sang artériel.

Le sang artériel de chiens pourvus de la fistule d'Eck voit croître sa teneur en AzH^3 pendant la période d'empoisonnement aigu, au même taux que celui de la veine-porte.

Les mucosités stomacales et intestinales contiennent, pendant la période d'activité digestive, plus d'ammoniacque qu'au repos.

La teneur en ammoniacque du cerveau des chiens à fistule d'Eck, s'accroît pendant la période d'intoxication aiguë.

Tous les liquides, extraits, organes animaux, contiennent de l'ammoniacque.

Ces résultats furent contestés en 1900 par Biedl. Nencki et Zaleski s'aperçurent alors que leur technique était défectueuse, et ne permettait pas de compter sur des teneurs *absolues* en ammoniacque.

Avec une nouvelle méthode perfectionnée de dosage de l'ammoniacque, ces auteurs (*Zeit. f. phy. Ch.* 1901, p. 192), reprirent la vérification du fait capital, base de la théorie du rôle du foie dans la transformation de l'ammoniacque en urée, à savoir la proportion

différente d'AzH³ dans le sang artériel et le sang-porte. Ils conclurent à nouveau que le sang-porte est plus riche en ammoniacque que le sang artériel. La conclusion de ce fait, très claire pour eux, est la suivante :

L'ammoniacque des glandes fonctionnantes et du canal digestif va se déverser dans le canal stomaco-intestinal ; il est transformé intégralement par le foie en urée et l'organisme, de cette manière, est protégé contre une accumulation d'ammoniacque dans le sang.

Une autre série d'expériences des mêmes auteurs nous intéresse particulièrement; car il s'agit d'ingestion. On introduisit des sels ammoniacaux dans l'estomac d'un chien, avant fistule d'Eck. Les sels (citrate d'ammonium), étaient, soit donnés à l'état *solide*, enrobés dans la viande; soit *dissous*, au moyen de la sonde stomacale. On constata que l'ammoniacque croissait dans la veine-porte et non dans le sang artériel. Le même fait ne put être observé avec le chlorhydrate d'ammoniacque, que l'Ecole pétersbourgeoise admet n'être pas transformé en urée par le foie.

Les auteurs russes expliquent cette différence par le fait que le citrate d'ammoniacque et le chlorhydrate d'ammoniacque ont une action différente sur les sécrétions stomacales et intestinales. Tandis que le citrate d'ammoniacque reste indifférent aux tissus, le chlorhydrate produit des érosions et des inflammations. Aussi, avec ce dernier sel, l'on trouve une augmentation très forte du pourcentage de l'azote ammoniacal urinaire (10 0/0 et 18,87 0/0 !). Pour expliquer ces faits si peu conformes à leur théorie, Salakine, Zaleski, etc., sont amenés à supposer que, dans ces deux cas, il y avait hyperhémie rénal du fait que les sels étaient introduits en grosse quantité et en solution très concentrée. Notons que les auteurs ont négligé de noter la fraction de l'ammoniacque ingérée qui est ainsi passée inaltérée dans l'urine. Cette fraction devait être considérable. De ces faits, ils ont, finalement, conclu que :

1° La teneur en ammoniacque du sang artériel est très constante, et indépendante des circonstances expérimentales. (Ils ont cependant vu une forte augmentation dans le cas du chlorhydrate d'ammoniacque.) Dans la veine-porte, la quantité est environ 3 à 5 fois plus forte;

2° La teneur des organes en ammoniacque est à peu près constante, sauf les glandes qui forment exception, car la teneur en ammoniacque dépend, chez elles, de l'état de la digestion.

Il y a donc différence entre la teneur en ammoniacque des organes pendant l'activité digestive, ou au repos. Enfin, les inges-

tions de sels ammoniacaux à radical organique sont fort bien supportées par le chien normal, et beaucoup moins bien par le chien à fistule d'Eck, qui subit une intoxication caractéristique.

Arrive-t-il, en conclusion, plus d'ammoniaque du canal digestif dans la circulation, il en résulte un excès d'ammoniaque dans l'organisme qui donne début à l'intoxication. Sous cette forme vague, personne ne saurait refuser de souscrire aux conclusions des auteurs précités, car il est bien évident que l'intoxication ammoniacale est *proportionnelle* à la quantité agissante.

La question qui nous intéresse le plus est de savoir si, oui ou non, le foie transforme, à leur passage, les sels ammoniacaux en urée. Comme nous le répétons ailleurs, c'est la démonstration directe de ce point qui manque dans les travaux de l'Ecole pétersbourgeoise. Il eût fallu doser directement l'urée par rapport aux sels ammoniacaux à l'entrée comme à la sortie du viscère.

C'est encore sur cette façon de doser, en admettant que le travail eût été fait, qu'on ne saurait être d'accord avec nos auteurs. Le problème sur le vivant n'est pas statique, c'est un problème dynamique, de mouvement. Il faut remarquer, en effet, que, pour une même unité de temps, d'une part, les quantités totales de liquide « porte » et de liquide de « circulation générale », ne sont nullement comparables; la seconde est beaucoup plus élevée que la première. En second lieu, la vitesse d'une tranche du premier liquide se mouvant dans un réseau dérivé annexe, n'est pas nécessairement la même et doit être, en fait, beaucoup plus lente que celle du sang circulant dans le grand réseau de la circulation artérielle générale. En sorte, qu'en voulant établir une équivalence volumétrique entre les deux liquides susnommés, on commet une faute lourde dans la position des termes du problème; on compare finalement entre elles des quantités qui n'ont aucune relation de masse réelle, de vitesse, de concentration. On paraît autorisé, dans ces conditions, et par l'ensemble des raisons que nous venons de résumer, à rejeter jusqu'à nouvel ordre les conclusions de l'Ecole Pétersbourgeoise relativement à la transformation des sels ammoniacaux en urée, sous l'influence du foie, comme ont été déjà rejetées les conclusions de Schröder, s'appuyant sur des expériences et des raisonnements du même ordre.

Au reste, Biedl et Winterberg, ont adressé, preuves expérimentales en mains, les critiques les plus décisives aux recherches que nous venons de résumer.

Ces derniers auteurs avaient en vue, de nier, dans leur travail,

que le foie soit le seul et le principal organe modificateur de l'ammoniaque dans l'organisme.

Ils ont remarqué, qu'après injection de sels ammoniacaux, ces sels sont éliminés rapidement de l'organisme ; mais ils ne résolvent pas la question de savoir si cette élimination consiste en une expulsion pure et simple par l'émonctoire urinaire, ou si elle s'accompagne d'une modification chimique. Ils ont abouti, en effet, à cette conclusion, dont nous avons vérifié nous-mêmes par la suite le bien fondé, que la gravité de l'intoxication est en relation directement proportionnelle avec la quantité des sels ammoniacaux dans le sang.

D'autre part, ils sont arrivés à cette notion *expérimentale*, d'importance capitale, que l'intoxication progresse bien *plus rapidement* chez un *chien normal*, tandis qu'elle est à marche beaucoup plus lente chez un chien pourvu d'une fistule d'Eck.

Biedl et Winterberg se contentent de conclure de là que le foie, dans ces conditions, apparaît comme n'étant pas le seul organe qui puisse débarrasser l'organisme de l'excès d'ammoniaque.

Il nous paraît, qu'on peut, de cette observation, tirer la conclusion que le foie n'est pas un organe transformateur d'ammoniaque. Il paraîtrait plutôt agir en sens inverse, puisque la suppression de son action amène un ralentissement dans l'intoxication.

*
* *

L'historique, nécessairement incomplet, que nous venons de faire montre que, malgré les efforts réalisés depuis plus de cinquante ans et particulièrement dans le dernier vingténaire, pour résoudre les questions du métabolisme des composés ammoniacaux, du mécanisme de leur élimination, de leur transformation éventuelle, du lieu de cette transformation, de la nature et de l'importance des agents chimiques qui l'opèrent, le problème n'est pas classé définitivement. Les pièces du procès, pour les raisons que nous avons exposées, paraissent sujettes à caution. C'est sur des expériences de bien courte durée (48 heures au maximum), faites à l'aide de méthodes chimiques d'une précision plus que douteuse, complètement abandonnées maintenant, qu'on ajoute foi aux résultats les plus étonnants.

C'est la révision de ce procès que nous avons voulu tenter, révision fondée sur des faits expérimentaux nouveaux, des expériences comportant le maximum de précautions unies à la technique

la plus rigoureuse possible, et surtout expériences de *très longue durée*, ce qui paraît capital dans ce genre de recherches.

L'ordre de nos expériences nous a été, en quelque sorte, dicté par la succession des facteurs, qui, apportent chacun une contribution de fait ou de technique à la solution du problème.

Ainsi, notamment, nous ont paru devoir être mis en cause :

1° La toxicité des composés ammoniacaux et les limites de leur tolérance par l'organisme vivant;

2° L'élimination en nature des composés ammoniacaux;

3° L'acidité et l'alcalinité des urines d'animaux soumis aux processus d'ingestion et d'élimination de sels ammoniacaux ;

4° La validité des méthodes de détermination en valeur absolue des composés ammoniacaux ingérés et excrétés;

5° La nature des régimes alimentaires des sujets en expérience;

6° La validité des méthodes de détermination de l'urée;

7° La grandeur des éliminations uréiques en fonction des ingestions ammoniacales;

8° Les rapports physiologiques du carbonate d'ammonium avec le carbamate d'ammonium d'une part, et l'urée d'autre part;

9° Les rapports du carbamate d'ammonium avec l'urée, etc.

Au cours de nos recherches personnelles, dans la deuxième partie de ce mémoire, nous retrouverons la plupart des problèmes ainsi posés par la critique des travaux précédents. Nous pensons avoir été assez heureux, en serrant de suffisamment près nos dispositifs expérimentaux, pour indiquer la solution d'un certain nombre de ces questions, ou, tout au moins, fournir divers renseignements importants à leur égard .

CHAPITRE II

Rapports existant entre les procédés défectueux de dosage de l'urée dans l'urine et les liquides physiologiques, et la théorie de la transformation uréique des sels ammoniacaux.

Avant d'aborder la relation de nos recherches et conclusions personnelles touchant le problème dont nous venons de faire l'exposé historique et critique, il nous paraît indispensable de donner quelques renseignements complémentaires sur l'importance de certaines techniques, pour l'interprétation correcte des résultats expérimentaux. Nous y joignons quelques éclaircissements sur l'état des connaissances physiologiques en ce qui concerne certains points du problème qui nous intéresse.

I

§ I. Discussion des techniques employées par les expérimentateurs

Les expériences que nous avons rapportées au cours de l'historique précédent sont discutables, tant en se plaçant au point de vue physiologique qu'au point de vue de l'organisation technique des épreuves.

Mais il est une autre raison plus péremptoire encore, parce qu'elle est d'un ordre technique et limité à un point précis, de refuser à ces expériences et aux conclusions qu'on en avait généralement tirées, une sérieuse valeur probante.

Dans les expériences de v. Knieriem, en particulier, toutes les conclusions reposent sur une augmentation de l'azote uréique éliminé, coïncidant (dans les périodes d'ingestion de sels ammoniacaux), avec une augmentation parallèle, mais moindre des sels ammoniacaux éliminés urinairement.

Or, en mettant à part les erreurs de calcul de v. Knieriem, nous ne saurions, à l'heure actuelle, considérer comme exactes, les méthodes qui ont servi à déterminer la valeur, tant des éliminations uréiques que des éliminations ammoniacales.

Nous discutons longuement, d'autre part, les diverses méthodes de dosage de l'ammoniaque urinaire. Que doit-on penser des

méthodes de détermination de l'urée, usitées par v. Knieriem... ?

La méthode employée pour ces recherches a été celle de *Bunsen*, plus ou moins modifiée. C'est, en particulier, la technique qu'a employée v. Knieriem. Certains travaux ont été faits, au contraire, en usitant la méthode dite à l'*hypobromite*. Ces deux méthodes sont différentes, mais toutes deux inexactes. Elles peuvent toutes deux fausser les déterminations de l'urée dans des proportions considérables.

On sait, qu'à l'heure actuelle, on considère, comme donnant des résultats de dosages d'urée suffisamment précis, deux méthodes seulement: 1° la méthode de Mörner Sjöqvist; 2° la méthode de Folin, avec certaines variantes ou perfectionnements apportés récemment par divers auteurs.

Nous sommes portés à attribuer les résultats obtenus par les anciens auteurs, à des erreurs causées par des techniques fausses ou insuffisantes. Nous allons chercher, en décrivant succinctement les deux méthodes de dosage de l'urée que nous incriminons, à mettre en évidence leurs défauts, et à montrer ensuite comment ces défauts ont pu, précisément, induire les auteurs précités en erreur et les amener à conclure fréquemment en sens *inverse des faits réels*.

§ II. Dosage de l'urée selon Bunsen (usité par v. Knieriem).

En principe, cette méthode repose sur le fait que l'urée, chauffée en vase clos à température suffisamment élevée avec de l'eau, se transforme en carbonate d'ammoniaque. Si ce fait a lieu en présence de chlorure de baryum ammoniacal, il se fait une double décomposition avec formation de carbonate de baryum en quantité proportionnelle à l'acide carbonique produit et conséquemment à l'urée :



Pour procéder au dosage, on traite un volume déterminé de l'urine par une solution concentrée de chlorure de baryum ammoniacal ; il se précipite des phosphates et des sulfates. On filtre après quelques minutes. La liqueur limpide est chauffée en vase clos avec du chlorure de baryum. On recueille le carbonate de baryte formé sur un filtre, et on l'estime par pesée ou volumétriquement.

On voit que les causes d'erreur dans cette méthode sont multiples :

Une série de produits existant dans l'urine, non précipités ou précipités partiellement par le chlorure de baryum, sont hydrolysés par l'eau en vase clos en fournissant du CO^2 . Tels sont, l'acide urique et les purines, la créatinine, le sucre et les albumines, le sang, le pus, etc. Ces faits sont depuis longtemps signalés.

En outre, Hope Seyler (*Z. p. Ch.* 5) a indiqué qu'un certain nombre de substances dépourvues d'azote ou en contenant fort peu et existant normalement dans l'urine, donnent de l'acide carbonique par action de l'eau. Telles sont, en particulier, les petites quantités de glucose et les 2 à 3 gr. de matières hydrocarbonées (fournissant du furfural à la réaction d'Udransky), dont la présence est constante dans l'urine (*Lüther. Dis. Fribourg*, 1890). Nous connaissons mieux, maintenant, l'importance et la quantité parfois considérable de ces substances qui entrent dans l'extrait sec urinaire. Elles peuvent contribuer à former cet extrait dans une proportion qui va parfois jusqu'à 28 et 30 0/0 et, par conséquent, à concurrencer quelquefois l'urée comme quantité (1). Or, on ne connaît encore aucun réactif susceptible de les précipiter avant l'hydrolyse de l'urée.

Les acides aminés, d'autre part, fournissent régulièrement de l'acide carbonique, qui s'ajoute à celui qui provient de l'urée. On sait également que la proportion de ces acides aminés est susceptible de varier d'une façon considérable d'un jour à l'autre, sous diverses influences. (C'est précisément le phénomène que nous avons mis en évidence chez les chiens soumis à de fortes ingestions ammoniacales.)

Toutes ces raisons entachent le dosage de l'urée dans l'urine (suivant le procédé de Bunsen, plus ou moins modifié), d'erreurs considérables qui rendent l'interprétation des résultats d'une semblable méthode tout à fait erronée.

A revenir en particulier aux déterminations de Knieriem, on est en droit de penser que les augmentations légères d'urée constatées au cours des ingestions de chlorhydrate d'ammoniaque, étaient dues à l'élimination d'autres substances, en particulier d'acides aminés produits en excès sous l'influence de ces ingestions (comme nous l'avons directement montré au cours de nos propres expériences).

Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que le rapport

(1) Consulter, pour l'étude de cette question, le mémoire de DONZÉ et LAMBLING (*Journ. Phys. et Pathol. gén.*, mars et novembre 1903, TOUYERAS (thèse Fac. Méd. Paris, 1909), H. LABBÉ et VITRY, (*C. R. Soc. Biol.*, juin 1909), etc., etc.

de l'urée à l'azote total n'a guère augmenté au cours de ces expériences. L'azote soi-disant uréique en excès, ne dépasse pas 1 gr.16 par jour, soit 7,5 0/0 environ, de l'azote total urinaire. Dans le dosage, cela correspond à une augmentation de 7 à 8 0/0 dans la quantité d'acide carbonique trouvé: cette proportion est manifestement très inférieure à la limite de la précision qu'on peut espérer de la méthode pour les raisons énoncées plus haut. Cette insuffisance de technique infirme singulièrement la valeur des conclusions posées par v. Knieriem.

§ III. Méthodes de dosage de l'urée, utilisant sa décomposition par les hypobromites alcalins.

Ces méthodes ont été tant de fois critiquées, condamnées comme inexactes et prêtant aux plus lourdes erreurs, qu'il nous semble inutile de reprendre personnellement et une fois de plus cette critique.

Cependant, il paraît opportun de faire remarquer que ces méthodes sont d'autant plus inutilisables, qu'il s'agit d'apprécier des éliminations d'urée sous l'influence d'ingestion de sels ammoniacaux, à l'effet d'établir un départ entre les formes d'élimination urinaire desdits sels ammoniacaux.

A titre d'exemple, nous avons cru, au cours d'une de nos expériences d'ingestion, devoir doser parallèlement l'urée par l'hypobromite et par la méthode de Mörner; et l' AzH^+ par la méthode d'ébullition en présence de la magnésie. Nous avons constaté que l'hypobromite mettrait simultanément en liberté l'azote de l'urée et l'azote des sels ammoniacaux.

La méthode à l'hypobromite est donc inapplicable, puisque, entre tous ses autres désavantages, elle amène à compter comme *urée*, l'intégralité des sels ammoniacaux urinaires (1).

On obtient, au reste, des résultats inexacts, si on cherche à déduire du total de l'azote uréique, l'azote ammoniacal déterminé séparément.

(1) Dans le cas de nos expériences, l'hypobromite décomposait aussi d'autres composés azotés, dont nous nous proposons de déterminer la nature dans des recherches ultérieures. Il en résulte que le chiffre d'azote (hypobromite) trouvé dans les urines de nos chiens atteignait sensiblement la valeur de l'azote total du même échantillon.

Cette inexactitude des méthodes à l'hypobromite rend caducs bien des résultats expérimentaux obtenus avec son aide. Nous citerons, tout d'abord, ceux de De Cyon (*C. W.* 37), dans ses expériences tendant à démontrer la production d'urée par le foie dans la circulation artificielle. Faute d'une méthode exacte de dosage de l'urée, nous avons le droit de dire que les expériences de cet auteur paraissent dépourvues de valeur probante.

Il en est de même des expériences de Schröder, qui nous intéressent particulièrement, puisqu'elles ont tendu, longtemps, à faire croire que le foie transformait les sels ammoniacaux, en particulier le carbonate d'ammonium, en urée.

Or, la méthode de dosage de l'urée utilisée par Schröder dans ses expériences, paraît devoir exposer ses résultats à toutes les causes d'erreurs que nous avons signalées.

Chassevant, qui a étudié cette méthode d'une façon particulière, a, en outre, constaté qu'elle pouvait donner des pertes s'élevant à plus de 20 0/0 !

■
* *

Nous sommes, en résumé, en droit de conclure, qu'en se plaçant au point de vue technique, on ne peut tenir un compte sérieux des résultats de toutes les expériences portant sur des modifications légères du taux de l'urée, mesurées avec l'aide des méthodes que nous venons de discuter.

CHAPITRE III

Les données actuelles sur l'hydrolyse et la dégradation digestive des matières albuminoïdes, confirment-elles l'hypothèse d'un passage préalable à l'état d'ammoniaque de la totalité ou d'une portion très importante de l'urée urinaire ?

Un certain nombre de partisans de la théorie du passage préalable à l'état d'ammoniaque de la totalité ou de partie de l'urée qui s'élimine par les voies urinaires, ont émis l'hypothèse que le processus naturel d'hydrolyse des matières protéiques conduit normalement à l'ammoniaque (ARTHUS. *Physiologie*, 1902, p. 511 et suiv.). Dans cette vue, l'urée ne serait donc pas de formation secondaire, et le rôle et la raison d'être de cette formation seraient, avant tout, antitoxiques. Comme on trouve encore, à l'heure actuelle, cette opinion sérieusement discutée par un certain nombre de physiologistes, il nous faut exposer brièvement les causes techniques pour lesquelles cette théorie apparaît comme formellement condamnée par tout ce qu'on sait du métabolisme des matières protéiques.

§ B

La théorie suivant laquelle l'organisme vivant se défend constamment contre l'intoxication ammoniacale en fabriquant de l'urée à partir des sels ammoniacaux, pèche gravement par défaut de preuve expérimentale *directe*, malgré les brillantes démonstrations indirectes des physiologistes russes, Nencki, Salaskine, Zaleski. S'appuie-t-elle, au point de vue de *l'existence même des composés ammoniacaux dans l'organisme*, par suite du jeu normal du métabolisme protéique, sur des données plus sûres ? En un mot, la théorie (issue de Schmiedeberg), du passage des sels ammoniacaux (forme toxique azotée) dans l'organisme à l'état d'urée (forme inoffensive azotée) s'appuie-t-elle sur la donnée sûre d'une *transformation effective en énormes proportions*, 12 à 18 gr. d'azote quotidien chez l'homme, autant ou plus chez le chien, de l'azote alimentaire en sels ammoniacaux et spécialement en carbonate d'ammoniaque ?

En réalité, tout ce que nous savons à l'heure actuelle sur l'hy-

hydrolyse et la dégradation digestives des matières albuminoïdes vient infirmer cette supposition presque gratuite d'un passage préalable à l'état de sel ammoniacal, de la totalité ou d'une portion importante de ce qui devient l'urée urinaire.

Nous savons, en effet, depuis les travaux de Schutzenberger, de Fischer et de ses élèves, qu'une faible portion de l'azote albuminoïde est susceptible de se dégager, sous l'influence d'une hydrolyse par un agent approprié, à l'état d'azote ammoniacal, dosable sous cette forme chimique. Toutes les autres fractions de l'azote, sont transformées par les agents digestifs en acides aminés, de poids moléculaire variés et de plus en plus faibles, à mesure qu'avance la transformation.

Cette portion ammoniacale est, en réalité, très faible ; on n'est même pas bien sûr, à l'heure actuelle, que l'azote ammoniacal pré-existe réellement dans la molécule, et qu'il ne se trouve pas présent plutôt par le jeu d'une réaction ou d'une décomposition secondaires. De plus, dans les réactions fermentatives naturelles, plus douces que les hydrolyses acides pratiquées à chaud, on peut être encore moins certain de la formation de ces sels ammoniacaux, et on ne l'a jamais *objectivement* et *positivement* constatée. La seule preuve que nous ayons d'un métabolisme ammoniacal existant à l'intérieur de l'organisme est une preuve indirecte. Elle réside dans la constatation de l'existence journalière d'une certaine proportion d'ammoniaque dans les éliminations urinaires de quelques animaux et de l'homme. On est ainsi ramené à discuter l'origine de ces sels ammoniacaux retrouvés dans l'urine.

Tous les auteurs admettent maintenant qu'une grande part de ces composés ammoniacaux urinaires provient non seulement de la digestion protéique mais d'une portion toute préformée dans les *ingesta* alimentaires. Nombre de substances nutritives contiennent, dans leur partie minérale, une certaine proportion de sels ammoniacaux. Tels sont, par exemple, quelques aliments végétaux. Ces sels ammoniacaux passent alors, sans aucune transformation, dans l'organisme, et sont éliminés par la voie rénale dans l'urine. Subsidièrement, ces faits contredisent, une fois de plus, l'hypothèse d'une fonction anti-ammoniacale du foie. Ces sels ammoniacaux tout formés en faible quantité absolue seraient, en effet, les premiers désignés pour être transformés intégralement en urée, et l'on ne devrait pas en retrouver trace dans l'urine. Or, la réalité est toute contraire à ces données.

Quant à admettre la formation et le transport de certains points de l'organisme à d'autres, par la voie du sang, de grandes quan-

tités d'ammoniaque, cela nous est interdit par les données actuelles sur la teneur normale du sang en ammoniaque.

Nous avons vu que Nencki a trouvé que la teneur du sang artériel en AzH^3 est sensiblement constante et que, chez un chien en état de digestion, elle ne dépasse pas 0 mg. 41 0/0; dans la veine porte elle atteint 1 mg. 85, et 1 mg. 49 dans la veine pancréatico-duodénale.

D'autre part, le même auteur, après d'autres, a confirmé que le foie était l'organe de beaucoup le plus riche en sels ammoniacaux, en période de jeûne comme en état de digestion.

Dès lors, on peut conclure que :

1° Tout ce qu'on sait du métabolisme azoté, tant *in vitro* qu'*in vivo* n'aboutit qu'à constater la production d'une quantité relativement très faible d' AzH^3 .

Les chiffres trouvés pour le sang artériel correspondent, en effet, à une quantité d'ammoniaque en circulation non supérieure à 20 ou 25 mgr.

2° Tout ce qu'on sait des circonstances de ce métabolisme et des voies de transport que les produits métabolisés empruntent à l'intérieur de l'organisme, indique que les échanges ammoniacaux sont extrêmement restreints dans l'organisme normal.

3° Enfin dans les voies de sortie et dans les liquides urinaux normaux, on ne trouve jamais que des quantités très faibles de produits ammoniacaux, vis-à-vis des autres substances résultantes des échanges azotés. (Le rein d'un chien en état de digestion ne contient que 14 mgr. 79 d' AzH^3 0/0). En réalité, dans l'hydrolyse et la dégradation digestive des matières albuminoïdes, on n'est pas en état de constater objectivement trace d'un passage préalable à l'état de sel ammoniac, puis d'acide carbonique, suivant l'hypothèse d'Horodynski, (hypothèse toute gratuite, puisqu'on ne connaît encore aucun procédé de dosage de l'acide carbonique dans les tissus), de la totalité ou d'une fraction très importante de l'azote albuminoïde finalement éliminable à l'état d'urée.

CHAPITRE IV

La toxicité de l'urée et la transformation « in vivo », de l'urée en sels ammoniacaux

Dans l'organisme vivant, y a-t-il transformation chimique, à l'état de sels ammoniacaux de l'urée introduite expérimentalement?

On sait que l'urée est une substance fort peu toxique pour l'animal vivant. C'est une constatation expérimentale qu'on peut prévoir, car l'urée est une substance que la plupart des animaux fabriquent et accumulent constamment en grande quantité.

Les expériences de Gréhant et Quinquaud, (*C. R. S. Bio.*, 1884 et 1885) de Richet et les constatations récentes, de Gréhant fils (*Thèse Paris*, 1908), ont montré que la toxicité de l'urée paraissait être inférieure à 6 grammes par kilogramme d'animal, soit une toxicité vingt-cinq fois moindre environ que celle des sels ammoniacaux. En réalité, il est difficile d'établir le coefficient de toxicité de l'urée ; suivant la façon dont l'injection est pratiquée, et le temps que l'on met à la pratiquer, la dose mortelle varie considérablement.

L'urée existant dans l'organisme, et surtout l'urée introduite expérimentalement, agit-elle, au point de vue toxique, par transformation préalable en une certaine quantité de composé ammoniacal ?

Claude Bernard a montré que cette transformation avait effectivement lieu dans l'organisme. Chez des animaux mourant d'urémie, on constate la formation de quantités considérables d'ammoniaque. Claude Bernard, Ch. Richet et Moutard-Martin ont tour à tour cherché à préciser le mécanisme du phénomène.

Après injection d'urée, cette substance diffuse dans les tissus et ne reste dans le sang que pour un quart environ de la quantité totale. Les 75 autres pour cent se localisent dans les exsudats, la lymphe, la bile, les sécrétions intestinales et stomacales.

Des ferments microbiens ou autres, existant dans ces divers tissus ou sécrétions transforment cette urée par hydratation avec formation d'ammoniaque.

Moutard-Martin et Ch. Richet (*C. R. t. XCII*, p. 465, 1881) ont montré que cette transformation est extrêmement active : Des frag-

ments de muqueuse stomacale ajoutés à une solution d'urée ont accéléré considérablement le développement du ferment uréique.

Le mécanisme de la mort par intoxication ammoniacale au moyen de l'urée, après ablation des reins d'un animal vivant, est dès lors aisé à comprendre. L'urée produite par l'alimentation ou la désassimilation (0 gr. 8 par kg d'animal environ) ne pouvant s'éliminer par l'urine, subit la fermentation ammoniacale et donne du carbonate d' AzH^3 , qui tue l'animal par intoxication suraiguë.

Ces faits, bien établis au point de vue expérimental, sont, en contradiction catégorique avec la théorie qui prétend établir que l'organisme est continuellement apte à transformer, d'une façon intégrale, les sels amoniacaux en urée. Il suffit, en effet, que le robinet de sortie, le filtre rénal, soit bouché, pour que l'ammoniaque continuant à circuler et à s'amasser sous forme de sels ammoniacaux, vienne à jouer son rôle toxique. Or, remarquons que la filtration rénale est, en réalité, un processus d'élimination des sels ammoniacaux assez peu puissant et fort lent.

De plus, on ne saurait s'expliquer une pareille fermentation ammoniacale de l'urée, dans un milieu organique vivant anaérobie, si elle ne dérive pas, en réalité, d'un processus normal produit par des ferments intra-organiques normaux. En tout cas, si, par suite de l'accumulation provoquée de l'urée dans l'organisme, cette substance est si aisément transformée en ammoniaque, on s'expliquerait mal que, dans les conditions normales, il n'en fut pas de même pour une grande part; pour la part tout au moins d'urée qu'on retrouve dans le sang circulant, et qui devrait en avoir disparu, entièrement transformée en carbonate d'ammoniaque.

Or, on sait que, de cette disparition, il n'est nulle preuve expérimentale. Il existe dans le sang, à l'état normal, de petites quantités d'ammoniaque : soit 0,036—0,078 0/00 chez le bœuf, 0,022 chez le lapin, et 0,042 chez le chien. Mais ces quantités restent sensiblement constantes, et ne varient un peu que sous l'influence de la nutrition et de la digestion qui lancent dans la circulation une grosse quantité de produits résorbables. — C'est ainsi que dans la lymphe, Hensen et Doehmars ont trouvé 0,16 0/00 d'ammoniaque chez l'homme.

On voit que ces faits demanderaient de nouvelles explications. Mais leur confirmation amènerait plutôt à concevoir comme *normal* le processus d'hydratation de l'urée avec formation de carbonate d' AzH^3 , si aisé à produire dans une foule de circonstances.

CHAPITRE V

Les sels ammoniacaux de l'organisme sont-ils des agents de défense contre l'intoxication acide ?

Il existe une expérience dont quelques physiologistes font grand cas. Elle tendrait à prouver, d'après eux, que l'urée provient dans l'organisme, de la transformation des sels ammoniacaux produits par désintégration protéique. L'ammoniaque régulièrement éliminée ne serait qu'une minime partie échappée, pour des raisons inconnues, à la transformation en urée. Si, en effet, on fait ingérer, à un animal soumis à un régime constant, des quantités importantes et croissantes d'acides minéraux libres (acide chlorhydrique ou sulfurique), on constate que l'élimination d' AzH^3 augmente parallèlement. C'est ainsi qu'un chien, recevant quotidiennement 400 grammes de viande et 50 grammes de graisse, élimine 0 gr. 43 à 0 gr. 59 d'ammoniaque dans ses urines. Si on ajoute 4 grammes d'acide sulfurique à son alimentation, il élimine 0 gr. 77 d' AzH^3 ; si on lui fait prendre 7 grammes d'acide sulfurique, il élimine 1 gr. 57 d' AzH^3 . Il s'ensuit l'édification d'une théorie, qui, tablant sur ces faits, cherche à mettre en évidence le mécanisme de résistance à l'empoisonnement de l'organisme par les acides, au moyen de l'ammoniaque.

L'organisme ne succomberait à cet empoisonnement que lorsque la quantité d'ammoniaque produite ne serait plus suffisante pour saturer l'acide en excès.

Malheureusement, cette théorie, quelque séduisante qu'elle soit, paraît plutôt relever du domaine de la fantaisie.

L'organisme n'a pas besoin de fabriquer péniblement de petites quantités d' AzH^3 (qui restent toujours telles, quelle que soit l'intensité de l'empoisonnement acide), ni de soustraire cette minime quantité à l'énorme masse d' AzH^3 , qui produirait l'urée, pour neutraliser les acides. Il trouve, dans la nourriture usuelle, légumes, céréales, fruits, viandes, etc., des quantités autrement considérables de bases alcalines plus puissantes que l'ammoniaque et plus efficaces pour saturer les acides. Ces bases sont la chaux, la magnésie, la potasse, la soude, l'alumine, etc. Elles sont unies, pour une part, à des acides organiques bien moins puissants que

l'acide sulfurique. Au reste, on a remarqué que les herbivores résistent moins bien à l'empoisonnement acide. Or, ils ont des quantités considérables d'éléments alcalins à puiser dans leurs rations: c'est donc que l'intoxication acide ne saurait, d'autre part, être enrayée par une pure et simple neutralisation chimique. Le phénomène physiologique est plus complexe. Les acides pourraient agir, au contraire, tout au moins plus vraisemblablement, en apportant un concours efficace à l'hydrolyse protéique tissulaire. Ce concours, allant plus loin dans la segmentation des éléments azotés, pourrait arriver à donner une proportion plus forte de molécules à faible poids moléculaire, telles que l' AzH^3 . De là, proviendrait l'augmentation constatée de l'élimination ammoniacale. Hâtons-nous d'ajouter que ce n'est répondre à une hypothèse que par une autre hypothèse plus vraisemblable et plus en rapport avec les données biochimiques. Cette hypothèse est conforme, au reste, avec le phénomène constaté du jeûne qui augmente régulièrement la proportion de l'azote ammoniacal à l'azote total, du fait que la désintégration protéique s'effectue d'une façon à la fois plus exclusive et plus parfaite. (Voir nos expériences sur le jeûne, p...).

Elle s'accorde bien, aussi, avec le fait expérimental, que l'ingestion inverse de substances alcalines, venant neutraliser le milieu d'hydrolyse, diminue simultanément la quantité d'ammoniaque éliminée.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

But des expériences. Organisation générale des Expériences.

Dans la première partie de ce mémoire, partie dont les divers chapitres sont faits d'historique critique, nous avons cherché à mettre en lumière les points suivants :

1° Les expériences considérées, jusqu'à présent, comme fondamentales, sur l'élimination des sels ammoniacaux, prêtent à doute et à révision, par suite de la défectuosité des dispositifs expérimentaux et analytiques qui ont servi à les exécuter ;

2° Par suite, les données sur la toxicité des différents sels ammoniacaux, prêtent également à révision.

3° Les procédés généralement employés par les auteurs précédents pour doser soit l'urée, soit l'ammoniaque, dans les urines sont défectueux. D'autre part, il n'existe aucun procédé, réellement exact en valeur absolue, pour doser les sels ammoniacaux dans les liquides organiques. Il en résulte que le moyen d'atteindre le degré de précision le plus grand auquel on puisse actuellement arriver est de choisir un des procédés, après avoir confronté ensemble les meilleurs d'entre eux et, l'ayant adopté, de définir l'ammoniaque trouvée avec son aide dans les expériences, par son nom propre. Ainsi l'on dosera: a) l'ammoniaque (dégageable à la chaux);

Ou: b) l'ammoniaque (dégageable à la magnésie à l'ébullition);

Ou: c) l'ammoniaque (dégageable à la magnésie dans le vide);

Ou: d) l'ammoniaque (dégageable au formol), etc...

Ces ammoniacques, nous allons le voir, ne sont pas, nécessairement identiques pour un même liquide. Les écarts des dosages peuvent être bien plus considérables que les erreurs dites « d'expérience ». Il en résulte que les significations physiologiques des quantités trouvées avec leur aide sont très différentes ;

4° On n'a pas réussi à rencontrer une relation catégorique entre

l'urée urinaire et les sels ammoniacaux du même liquide urinaire ;

5° Il n'existe pas de preuve *directe*, de valeur indiscutable, que, dans l'organisme, l'ammoniaque et l'urée ont nécessairement des rapports d'engendreur à engendré ;

6° Pour ingénieuse qu'elle soit, la théorie qui attribue au carbonate d' AzH^+ , fils direct du carbonate d' AzH^+ , la paternité directe de l'urée, ne repose pas sur des preuves expérimentales directes suffisantes ; en outre elle est **contraire** au sens de tous les principes et de tous les phénomènes chimiques usuellement connus ;

7° D'ailleurs, les faits (contradictaires des précédents) de transformation de l'urée par hydratation en carbonate ammoniacal dans les liquides organiques (si bien établis en cas de fermentation), restent beaucoup plus plausibles, en milieu intra-organique. Il faut, cependant, reconnaître que les faits tendent à prouver la transformation de l'urée par hydratation en carbonate ammoniacal sont pas tous établis avec des méthodes expérimentales irréprochables et des techniques bien rigoureuses ;

8° En raison de toutes ces critiques, la théorie ingénieuse de la fonction *antitoxique antiammoniacale* du foie, ne saurait être admise, sans être soumise au contrôle de nouvelles expériences rigoureusement conduites et exécutées (quant aux analyses), à l'aide de techniques convenables,

Ce sont quelques-uns des points ainsi controversés que nous avons pensé important de soumettre à de nouvelles investigations. Du sens en lequel on est amené à les trancher, dépendent l'interprétation et la solution de divers problèmes physiologiques, voire médicaux, dont l'intérêt est de premier ordre.

C'est la raison qui nous a guidés dans le choix et la conduite de ces expériences à la fois laborieuses et ingrates.

*
* *

Nos expériences, pratiquées sur des chiens, matériel exclusivement usagé par la plupart des expérimentateurs précédents, ont été conçues et conduites dans leurs détails de façon à pouvoir répondre d'une façon précise à la plupart de ces questions, et à éviter, dans la plus large mesure possible, les critiques que nous nous sommes crus autorisés d'adresser à nos devanciers.

Nous décrivons la manière que nous avons pensé la meilleure et la plus irréprochable d'instituer nos expériences. Quant à la partie technique proprement dite, concernant l'exécution des ana-

lyses, nous discutons les divers procédés de dosage de l'ammoniaque et de l'urée, et décrivons les vérifications qui nous ont incité à fixer notre choix sur celles qui nous ont paru les plus rigoureuses.

§ I. Economie générale des expériences.

α. Choix des sujets.

Comme il s'agit de mettre en lumière des processus physiologiques normaux, et non des moins délicats parmi ceux-ci, il nous a semblé qu'une précaution, mieux, une nécessité, s'imposait et dominait toutes nos expériences: conserver la santé parfaite, la bonne humeur, de nos sujets leur assurer l'hygiène et la salubrité la meilleure.

On sait que, d'ordinaire, les chiens servant aux expériences (provenant de la Fourrière), sont, sinon malades, du moins en piteux état. Mourant souvent de faim lorsqu'ils ont été racolés, ce ne sont pas les trois jours passés à la Fourrière dans l'attente de leur mort, qui contribuent à les mettre en santé et gaieté. Or, pour des expériences de régime, ces conditions sont indispensables. Pour arriver à les réaliser, on procède ainsi qu'il suit:

β. Logement et régime expérimental.

Le chien, arrivant de la Fourrière, était placé dans un grand local très aéré, très sain, renfermant exclusivement trois cages du modèle que nous décrivons plus loin. L'animal était alors laissé à un régime fixé tout le temps qu'il fallait pour qu'on puisse suivre les effets de celui-ci sur le poids de la bête. Le sujet n'était soumis, d'autre part, à aucune ingestion, à aucune expérience ou détermination.

Lorsque l'animal, réengraissé, arrivait à un plateau déterminé de poids, et que, de triste qu'il était à l'arrivée, il était devenu gai, qu'il était complètement habitué à sa cage (certains de nos chiens le furent au point que l'un, un chien roux et blanc à long poil est actuellement en cage, ayant derrière lui près de trois ans d'emprisonnement à régime à peu près invariable), on le jugeait alors bon à mettre en expérience.

γ. La cage.

La cage était la difficulté capitale, le point délicat de nos expé-

riences. On sait, en effet, qu'il existe bien des cages destinées à recueillir les urines des animaux en expérience. Ces cages sont sujettes à toutes sortes de critiques, qu'elles méritent amplement. Des reproches qu'on peut leur faire, nous n'en retiendrons que deux, qu'il nous fallait à tout prix éviter, pour chercher, en faisant mieux que nos devanciers, à ne pas retomber dans les mêmes errements.

Il y a généralement, dans les cages d'observation:

1° Perte d'urine ;

2° Fermentation et altération de l'urine, éventuel mélange avec la matière fécale.

1° *La perte d'urine.* — La moindre perte d'urine chiffrable entache de fausseté des expériences aussi délicates que celles du genre des nôtres. Chaque fois qu'il s'agit d'établir un bilan, portant sur des quantités aussi faibles de matières que les sels ammoniacaux urinaires, toute perte doit être évitée. On peut dire que c'est le dispositif permettant d'éviter cette perte qui n'existait pas jusqu'à présent, au moins à notre connaissance.

2° *La fermentation et les altérations de composition concomitantes.* — C'était le point capital pour nos recherches. Il était inutile de les entreprendre, si nous n'étions pas sûrs, à l'avance, de pouvoir éviter les altérations de composition, non pas seulement dans la plus large mesure, mais presque rigoureusement.

La fermentation a pour premier résultat, d'altérer les quantités *absolues* de matières ammoniacales éliminées. Elle transforme, en effet, l'urée en carbonate d' AzH^3 ; il aurait suffi d'une très légère fermentation pour aboutir à des erreurs grossières que, vraisemblablement n'ont pas évitées certains de nos devanciers. En outre, cette transformation rendrait nos déterminations complètement fausses et inaptes à juger du rapport AzH^3 /urée, puisqu'elle aurait fait croître, on peut dire sans mesure, le numérateur au détriment du dénominateur.

Nous pouvons dire que nous avons très généralement évité cette cause d'erreur par les dispositifs que nous allons décrire, et l'addition permanente à l'urine recueillie, au fur et à mesure, d'un mélange antiseptique composé à volumes égaux de chloroforme et de xylène.

Nos cages ont été établies sur le principe suivant, avec des dispositifs que notre maître, M. le professeur Dastre, avait bien voulu revoir sur croquis, et qui ont été à diverses reprises, révisés sur ses indications.

La seule matière première employée, et la seule qui soit en contact avec les excréments liquide ou solides du chien et avec le chien lui-même, est la lave émaillée de Volvic, matière complètement inaltérable à l'action des liquides organiques, comme nous avons cru pouvoir l'escompter à l'avance, et ainsi qu'une expérience prolongée (depuis trois ans d'une façon ininterrompue) nous l'a surabondamment prouvé.

L'animal repose sur un fond, plateau de lave entièrement émaillé et percé de trous. Ce fond repose lui-même sur un immense entonnoir en lave émaillée qui collecte l'urine vers son ouverture centrale, munie d'un tube en grès qui peut s'engager dans le goulot étroit d'un bocal en verre destiné à recueillir l'urine.

La superstructure repose, par des griffes en fer, à l'intérieur de l'entonnoir. Elle comporte un quadrilatère dont les côtés, sur une hauteur de 60 cm., suffisante pour que les chiens ordinaires et même de forte grosseur ne puissent uriner par-dessus, sont garnis de lave émaillée. Au-dessus sont implantés de forts barreaux très espacés supportant un ciel grillagé, de façon à ce que l'animal soit constamment baigné d'air et de lumière.

Un des côtés de ce quadrilatère est mobile et fermé par une porte grillagée à abattants, par où l'on peut faire entrer et sortir le chien, ainsi que ses aliments et sa boisson. Ces derniers lui sont servis de façon différente. L'animal peut boire dans un récipient en cristal, accroché aux barreaux de sa cage, de façon à ne pouvoir être ni renversé, ni souillé par l'animal. Quant à la nourriture, elle était donnée une fois par jour, et l'assiette retirée en 5 minutes. Il n'y a pas d'exemples, pour ainsi dire, dans notre suite d'expériences, que le chien n'ait fait plat net en 1 ou 2 minutes, même avec de la viande arrosée de sels ammoniacaux. Par ce dispositif nous étions objectivement sûrs que l'animal avait ingéré la *totalité* de son repas et de ses sels. La non-ingestion ou l'ingestion incomplète dans des expériences de cette nature, est, en effet, un écueil très dangereux dans lequel il fallait éviter de tomber.

Certains auteurs avaient cru le surmonter en donnant les ingestions à la sonde. Cette méthode excellente, en théorie, est détestable, en pratique; nous nous en sommes assurés nous-mêmes. Après l'avoir essayée, nous avons dû y renoncer, n'y rencontrant que des insuccès de toute nature.

Une fois, en effet, les difficultés de l'ingestion à la sonde surmontées, en admettant qu'il n'y ait eu que des pertes minimales (ce qui n'est pas la règle) l'animal n'en a pas moins été contrarié; bru-

talisé, moralement et physiquement. Il réagit ainsi tout différemment, s'agrit, tombe malade. On sait combien il faut peu, pour qu'un animal à la cage, soumis à des régimes qui lui sont inhabituels, dépérisse et meure.

Dans notre façon d'opérer, rien de cela n'était à craindre, et nous étions sûrs de l'ingestion intégrale ainsi que de la bonne volonté entière du sujet.

*
* *

En possession d'un excellent instrument de travail, il restait à s'assurer que les conditions de précision et de rigueur que nous avions escomptées, se réalisaient en pratique dans une mesure suffisante.

La première question qui se pose dans des expériences du genre des nôtres est la perte d'une fraction des urines à recueillir. Il est évident que le dispositif décrit empêche toute perte apparente. Mais la dessiccation de l'urine le long des parois n'entraîne-t-elle pas une perte, spécialement dans les principes azotés qui nous intéresse ? Nous nous sommes assurés que le déchet de l'urine est extrêmement faible. En faisant une solution d'urée titrée et la répandant dans la cage à la façon de l'urine d'un chien, nous n'avons, en lavant la cage comme il était procédé chaque matin, obtenu qu'un coefficient de perte insignifiant en dosant l'azote dans les eaux recueillies. Nous pouvons donc considérer cette cause d'erreur comme à peu près complètement écartée.

*
* *

Le deuxième inconvénient grave à éviter est l'altération de l'urine par fermentation spontanée. Elle peut être, en procédant à un lavage quotidien soigné des cages, (ce qui a été fait pendant toute la durée de nos expériences), complètement évitée. Pour empêcher toute fermentation pendant les vingt-quatre heures de séjour de l'urine dans le vase, placé chaque jour parfaitement propre, qui collectait l'urine, on versait dans le fond 15-20 cc. d'un mélange de xylène et de chloroforme, qui se mélangeait intimement avec les gouttes d'urine tombant de la cage. Nous obtenions ainsi des urines, à ce point aseptiques, que nous avons pu conserver certaines d'entre elles, jusqu'à deux ou trois ans, sans y percevoir la moindre fermentation putride. Quant à la transformation ammoniacale proprement dite, elle était, la plupart du temps, extrêmement lente. A diverses reprises, nous avons dosé l'ammoniaque

d'une urine du même jour, et à plus de huit jours d'intervalle: nous n'avons trouvé dans la proportion de l'ammoniaque que de faibles différences.

*
* *

Enfin, comme dernière précaution expérimentale, d'ordre général, nous nous faisons une règle de faire sur une même urine, tous les prélèvements nécessaires le jour même qui suivait son émission.

§ II. Techniques d'analyse.

Nous décrivons succinctement les divers procédés d'analyse que nous avons mis en œuvre, en signalant les modifications que nous avons pu apporter à leur manuel opératoire.

I. Dosage de l'azote total.

Nous avons employé la méthode classique de Kjeldahl qui donne, appliquée à l'urine, d'excellents résultats. 5 cc. d'urine (ou 2 cc. pour les urines très riches en éléments azotés), mesurés avec une pipette à 2 traits, sont versés dans une petite fiole d'Erlenmeyer. On ajoute, avec précaution, pour éviter l'échauffement brusque et la casse, successivement 5 cc. environ d'acide sulfurique concentré, et 5 cc. environ d'acide sulfurique à 50 0/0 d'anhydride, puis une goutte de mercure métallique. On coiffe la fiole d'un petit entonnoir qui fait l'office de réfrigérant destiné à condenser les vapeurs d'acide, on chauffe d'abord avec précaution au moyen d'un bec Bunsen, puis plus fortement; on arrête le chauffage lorsque le liquide est devenu complètement limpide et incolore. On laisse refroidir. Les sels basiques de mercure cristallisent par refroidissement. On reprend par l'eau distillée avec précaution, sous un filet d'eau, en agitant continuellement. On verse ensuite le liquide étendu dans le ballon d'un appareil d'Aubin (à réfrigérant Schloesing en étain). On alcalinise le liquide par addition de lessive de soude concentrée; on décompose les combinaisons mercuriques et précipite l'excès de mercure en versant 10 à 15 cc. d'une solution à 15 0/0 de monosulfure de sodium. On ajoute quelques copeaux de tournure de zinc et complète avec de l'eau jusqu'à demi contenance du ballon. On distille alors en recueillant le distillat ammoniacal dans un volume déterminé, soit 50 cc., de liqueur acide titrée (acide sulfurique décinormal).

Lorsque la distillation est terminée (ce dont on s'assure en présentant un papier de tournesol sensible à la goutte distillée tombant de l'allonge), on titre l'excès d'acide contenu dans le flacon à distillat, par une solution alcaline décimale, en présence de deux indicateurs : le papier de tournesol sensible et la phtaléine.

Il suffit de multiplier le nombre de cc. d'acides qui ont été saturés par l'ammoniaque distillée dans l'opération par le coefficient 0,0014 pour avoir la quantité d'azote contenu dans la prise d'essai. On la ramène ensuite aisément au titre d'urine.

II. Dosage de l'azote uréique.

Il n'existe qu'un nombre extrêmement restreint de méthodes de dosage précis de l'azote uréique. Tous les procédés basés sur le dégagement de l'azote uréique à l'état gazeux par l'hypobromite doivent, jusqu'à présent, être complètement rejetés, car les résultats qu'ils donnent ne comportent qu'une faible approximation. Nous avons choisi le procédé de Mörner-Sjöqvist qu'une longue pratique (de plus de 1.000 dosages) nous a démontré comme susceptible donner des résultats d'une précision satisfaisante et toujours comparables les uns aux autres. Ce procédé est particulièrement avantageux pour les recherches en longue série. Voici comment nous pratiquons le dosage de l'azote uréique selon Mörner-Sjöqvist :

5 cc. d'urine (ou 2 cc. suivant richesse de l'urine en principes azotés), mesurés avec une pipette à 2 traits, sont versés dans un flacon, et additionnés de volume égal, environ, d'une liqueur composée de :

Chlorure de Baryum	15 part.
Hydrate de Baryum	5 part.
Eau distillée	100 part.

Cette liqueur barytique précipite, dans l'urine, tous les composés azotés autres que l'urée, sauf, les sels ammoniacaux et peut être l'acide hippurique (?).

Pour achever la précipitation, on ajoute dans le flacon 80 cc. environ d'un mélange éthéro-alcoolique :

Alcool à 97°	2 parties
Éther à 65° B.	1 partie

On agite, bouche, et laisse reposer au moins 24 heures.

Au bout de ce temps, le précipité est déposé et la liqueur complètement limpide.

On verse le tout sur un petit filtre à plis et recueilli la liqueur éthéro-alcoolique dans un cristalliseur.

On lave, avec le jet d'une pipette Salet, contenant la liqueur éthéro-alcoolique, le petit filtre en partant du haut des plis. Après 3 ou 4 lavages méthodiques, le cristalliseur contenant la solution est porté à l'évaporation sur le bain-marie à 95°.

Après concentration à demi-volume, on ajoute 0 gr. 2 à 0 gr. 3 de magnésie hydratée en poudre, pour décomposer les sels ammoniacaux. L'ammoniaque part avec les vapeurs alcooliques et on arrête la concentration lorsque la liqueur est réduite à 5 cc. environ.

On introduit alors cette liqueur dans une petite fiole d'Erlenmeyer, on additionne de 5 cc. d'acide sulfurique concentré et 5 cc. d'acide sulfurique à 50 0/0 anhydride, puis d'une goutte de mercure métallique. On évapore doucement sur un Bunsen, pour chasser l'excès d'eau, on coiffe la fiole d'un petit entonnoir en verre et on chauffe fortement. Au bout d'une heure à une heure 1/2 en général, la liqueur est décolorée et limpide. On éteint le feu, laisse refroidir. On transvase alors dans le ballon de l'appareil d'Aubin et termine comme pour le dosage de l'azote total.

La quantité d'azote uréique de la prise d'essai est obtenue par le même calcul que précédemment.

III. Dosage de l'ammoniaque.

A la suite des recherches comparatives sur la valeur des différents dosages de l'ammoniaque que nous rapportons plus loin, nous avons été amené à adopter d'une façon exclusive pour nos recherches en longue série, le procédé de Folin. Ce procédé consiste, en principe, à déplacer par la magnésie, l'ammoniaque de ses combinaisons acides. Nous décrivons ci-dessous le manuel opératoire auquel nous nous sommes arrêté.

5 cc. d'urine (ou 2 cc. pour les urines exceptionnellement riches en ammoniaque) sont mesurés avec une pipette à 2 traits et introduits dans le ballon de l'appareil Aubin.

On additionne de 300 cc. d'eau distillée et 0 gr. 3 à 0 gr. 4 de magnésie récemment calcinée.

a) On distille pendant 30 minutes exactement comptées à partir de la première goutte distillée, et reçoit le distillat dans un volume déterminé (soit 10 à 20 cc.) d'acide sulfurique décinormal. On titre l'excès d'acide par une solution de soude décinormale, en pré-

sence de deux indicateurs: papier de tournesol sensible et phénol-phthaléine.

b) Pendant la première opération, l'urée contenue dans l'urine subit une légère décomposition avec formation d'ammoniaque qui, en distillant, viendrait fausser le dosage par excès, si on n'introduisait pas dans le calcul, un coefficient de correction. Pour obtenir celui-ci, on complète à nouveau le volume dans le ballon jusqu'à 300 cc., chauffe, et distille pendant un temps égal au précédent, en recueillant l'ammoniaque dans une nouvelle quantité déterminée d'acide décínormal.

On détermine l'excès d'acide libre par un titrage à la soude décínormale, et, de la quantité d'acide saturée dans la première distillation, on retranche la quantité d'acide saturée dans la seconde. Comme l'ammoniaque qui sature l'acide dans la deuxième distillation ne provient que de l'urée, en la retranchant de la première opération, on obtient réellement l'ammoniaque provenant des sels ammoniacaux de la portion d'urine mise en jeu.

Il suffit pour calculer cette ammoniaque, si on appelle A la quantité d'acide saturé dans la première opération, et B la quantité d'acide saturé dans la deuxième opération, de multiplier (A—B) par le facteur 0,0017.

Si on est parti de 5 cc. urine, la quantité d'ammoniaque par litre sera :

$$(A-B) \times 0,34$$

Examen critique des procédés précédents.

Avant d'adopter définitivement les procédés précédemment décrits à nos recherches physiologiques effectuées en série, il convenait de s'assurer des garanties que ces procédés pouvaient présenter, non seulement par l'examen bibliographique des critiques que les auteurs pouvaient lui avoir adressées, mais encore par une série de nouvelles vérifications personnelles.

Nous exposerons succinctement et successivement les unes et les autres :

a) Du dosage de l'azote total, universellement admis avec des variantes insignifiantes, nous n'avons rien à dire.

b) Quant au dosage de l'azote uréique suivant Mörner et Sjöqvist, appliqué tel que nous l'avons décrit, nous nous contentons de faire remarquer que ce procédé est largement, sinon presque exclusivement employé en Allemagne, en Suède, en Russie, etc.

Notre pratique personnelle, portant sur plus d'un millier de

dosages, indépendamment de ceux contenus dans ce travail, nous autorisent à faire foi sur ses résultats.

c) La critique des procédés de dosage de l'ammoniaque physiologique, n'est pas aussi fixée. Aussi avons nous jugé indispensable de soumettre à un contrôle préalable, non seulement les méthodes de dosage de l'ammoniaque que nous rejetons, mais aussi la méthode de Folin que nous avons adoptée finalement à bon escient.

Etude de la réaction de Folin.

I. Ch. Sallerin (*J. de phys. et path. gén.*, t. V., 1903, p. 262) a soumis le procédé de Folin à un contrôle rigoureux. Il s'est d'abord assuré qu'on retrouvait par distillation en présence de la magnésie la totalité de l'ammoniaque d'une solution de sels ammoniacaux, faite à une concentration comparable à celle qu'on trouve dans les urines. Il a vu, qu'en opérant sur des dilutions très étendues (0 gr. 17 d'ammoniaque, 0 gr. 51, 0 gr. 85 par litre), l'erreur absolue varie entre 4 et 8 milligr. et l'erreur relative entre 0,5 et 3 0/0. La précision est donc aussi satisfaisante qu'on peut l'espérer, et elle se conserve suffisante, même pour des dissolutions fort étendues.

Sallerin a vérifié ensuite que la décomposition de l'urée par la magnésie en solution bouillante est bien proportionnelle au temps de chauffe. Il a reconnu que, pour deux dilutions d'urée à concentrations inégales, la proportion d' AzH^3 formée par distillation en présence de magnésie, ne dépendait que du temps et paraissait sensiblement indépendante de la concentration.

Si le premier de ces résultats, celui qui est relatif au temps, nous a paru rigoureusement exact, on verra qu'il y a lieu de faire quelques réserves au sujet du second qui concerne la concentration.

Sallerin, a cherché enfin, avec des mélanges artificiels de sel ammoniacal et d'urée en solution aqueuse, à établir la précision réelle du dosage de l' AzH^3 dans ces conditions. Cette précision n'est pas très grande et l'erreur en moins qui peut résulter de ce fait dans le dosage de l' AzH^3 urinaire oscille entre 5 et 10 0/0 de la quantité totale à doser.

L'erreur est maxima pour les solutions pauvres en sels ammoniacaux et riches en urée, elle est minima pour les solutions riches en sels ammoniacaux.

Il restait à étudier la valeur de ce procédé non plus avec des mélanges arbitraires, mais dans les urines naturelles.

Folin (*Zeitsch., f. phys. Chem.*, t. XXXVII, p. 161) a trouvé qu'avec l'urine, le procédé donnait également des résultats trop faibles. Mais, en somme, il n'a pas étudié avec rigueur le procédé dans le cas des liquides physiologiques et naturels.

Vérification de la réaction de Folin.

Nous nous sommes proposé d'étudier plus complètement la réaction de Folin appliquée au dosage de l' AzH^3 dans les urines et de vérifier chemin faisant, quelques-uns des contrôles précédemment opérés par les auteurs.

Nous diviserons en un certain nombre de groupes les vérifications que nous avons opérées.

I. Dosage d'un sel ammoniacal introduit dans une urine.

Si, à un volume déterminé d'une urine dont on vient de fixer, par une distillation en présence de magnésie, la teneur en ammoniacque, on ajoute une quantité déterminée d'une solution ammoniacale de titre connu, peut-on estimer le titre de cette dernière avec une précision suffisante ?

Expérience n° 1. — A 5 cc. d'une urine de chien contenant par dosage, au moyen de la méthode de Folin, une quantité d' $\text{AzH}^3 = 0,021$ par cc. (non corrigé), on ajoute 1 cc. d'une solution de carbonate d'ammoniaque correspondant à une teneur de 0,1498 d' AzH^3 par cc.

On distille dans l'appareil d'Aubin, recueille le distillat dans 100 cc. d'acide 1/10 normal. On emploie pour retitrer 5 cc. 35 d'alcali 1/10 normal. L'acide sulfurique saturé est donc égal à 94 cc.65. On obtient ainsi une quantité totale d' AzH^3 distillée, égale à 0 gr. 1609. La quantité mise en œuvre étant de 0,1498, l'erreur en trop atteint 7,4 0/0 environ.

Expérience n° 2. — Dans 5 cc. d'urine de chien contenant 0 gr. 0230 d'ammoniaque par centimètre cube (nombre corrigé par la 2^e distillation, correction = 0,002 p. cc., suivant Folin), on introduit 1 cc. de solution de carbonate d'ammoniaque à la teneur de 0 gr. 1498 d'ammoniaque par cc.

Après distillation, on obtient, par retitrage, une quantité totale d' AzH^3 distillée, égale à 0 gr. 1685.

En déduisant le coefficient de correction dû à la décomposition de l'urée, la quantité totale d' AzH^3 distillée descend à 0 gr. 1585. La quantité réellement mise en œuvre étant de 0 gr. 1543, l'erreur en trop est de 2,72 0/0.

On est donc en droit de conclure qu'on peut doser, à l'aide de ce procédé, avec une précision suffisante dans ce genre de recherches, la proportion d'un sel ammoniacal introduit dans une urine.

II. La décomposition de l'urée est-elle à la fois proportionnelle au temps et à la concentration, ou n'est-elle soumise qu'à l'influence du premier de ces facteurs ?

Dans les vérifications tentées par Sallerin en vue de résoudre ces questions, cet auteur obtient le résultat inattendu : *Qu'à temps de chauffe égal, la décomposition de l'urée paraît sensiblement indépendante de la concentration de la solution uréique.*

En d'autres termes, un même volume d'une solution étendue ou concentrée d'urée, chauffée le même temps, donne une même quantité d'ammoniaque.

Nous avons voulu, à notre tour, confirmer ou infirmer ces données, qui paraissaient illogiques *à priori*.

Expérience n° 1. — Une solution de 0 gr. 1 d'urée pure étendue à 400 cc. et distillée 30 minutes en présence de magnésie, neutralise 0 cc. 9 de SO^4H^2 décimorale.

Expérience n° 2. — Une solution de 1 gr. d'urée étendue à 400 cc. et distillée 3/4 d'heure neutralise 10 cc. de solution acide décimorale.

Expérience n° 3. — Une solution de 0 gr. 5 d'urée étendue à 400 cc. et distillée 30 minutes neutralise 0 cc. 45 de solution acide décimorale.

Expérience n° 4. — Une solution de 0 gr. 5 d'urée étendue à 400 cc. et distillée 45 minutes neutralise 5 cc. 1 de solution acide décimorale.

En conclusion de ces essais, on peut dire que, conformément à la logique, la décomposition d'une solution bouillante d'urée, est à la fois, sensiblement fonction du temps de distillation et de la quantité totale d'urée qu'elle contient.

Cependant, à partir d'un certain minimum, elle paraît indépendante du temps de chauffe. En effet, la quantité d' AzH^3 fournie par la distillation d'une des solutions d'urée usagées dans les expériences ci-dessus, ne s'accroît plus sensiblement à partir d'un

certain temps qu'on peut fixer approximativement entre 40 et 45 minutes. Nous nous proposons de rechercher ultérieurement l'explication de ce fait paradoxal.

Comme conclusion pratique de ces recherches, on voit qu'on ne peut compter, comme les recherches de Sallerin le laissaient espérer, sur la détermination d'un coefficient de correction *ne varietur*, (à utiliser dans le dosage de l'AzIP suivant Folin) et susceptible d'éviter la seconde distillation qui, en augmentant notablement le temps du dosage, le rend plus pénible.

En fait, si on passe à l'étude de liquides physiologiques, comme l'urine, on verra dans la longue expérience que nous donnons plus loin, et dont nous extrayons ici quelques chiffres, qu'en réalité, le coefficient de correction est extrêmement variable. Il peut être notamment, fort dissemblable d'une fois à l'autre :

Volumes	Non corrigé	Corrigé	Correct.	0/0 de correction du total	Azote uréique
2 décembre	1.15	0.90	0.25	21.70	16.50
3 décembre	0.97	0.77	0.20	20.60	16.72
4 décembre	1.53	0.95	0.58	37.90	»
6 décembre	1.11	0.90	0.21	19.00	14.10
17 décembre	1.18	1.04	0.14	11.90	15.81
30 décembre	1.17	0.67	0.50	42.70	»

A quoi peuvent tenir ces variations énormes ? Elles peuvent correspondre, pour une faible part, aux variations de teneur en urée de ces urines.

Ces variations sont faibles, en réalité. Il s'agit là, en effet, des urines émanant d'un chien soumis à un régime carné, rigoureusement uniforme, et dont les éliminations azotées étaient fort peu différentes d'un jour à l'autre, comme le montre la colonne des azotes uréiques insérée dans le tableau précédent. La concentration des urines, qui peut amener, comme nous l'avons établi, de notables différences dans la teneur en urée, est fort comparable également.

Les irrégularités dans la grandeur du coefficient de correction de ces urines tiennent donc nécessairement à d'autres causes.

Les autres composés azotés, éliminés par l'urine parallèlement à l'urée, doivent présenter un certain coefficient de décomposition en présence de la magnésie à l'ébullition.

Au premier rang de ces substances se placent les acides aminés, notamment les acides monoaminés que l'on sait être partiellement décomposés avec mise en liberté d'ammoniaque dans ces conditions.

Si l'on admet ce point, et l'on ne peut faire autrement en l'état actuel des connaissances chimiques, il en découle une conséquence inattendue, c'est que le dosage de l'ammoniaque (sous forme de sels ammoniacaux proprement dits) est absolument impossible à effectuer dans l'urine, à l'aide d'un procédé unique. Il est malaisé de faire la part exacte de ce qui, dans la distillation, revient aux acides aminés, et aux sels ammoniacaux. Cela tient à ce que la proportion des acides aminés est généralement faible, et à peine du même ordre de grandeur que celle des composés ammoniacaux.

Dès lors, dans la première partie de la distillation du procédé de Folin, composés ammoniacaux et acides monoaminés sont couramment décomposés et fournissent un chiffre total d'ammoniaque augmenté de celui fourni par la décomposition de l'urée.

Dans la deuxième partie de l'opération, seule l'urée fournit encore de l'ammoniaque, les acides monoaminés n'existant plus, tandis que l'urée reste en énorme excès. Dès lors, dans le coefficient de correction, il n'intervient précisément pas de terme relatif aux acides monoaminés.

Nous sommes donc amenés à conclure, qu'en somme, le procédé de Folin, quels que soient les précautions et les correctifs qu'on lui apporte, nous fournit toujours, non l'ammoniaque des sels composés ammoniacaux urinaires (sels d'ammonium), mais la somme de l'ammoniaque des composés ammoniacaux et d'une fraction (au moins) de l' AzH^3 des acides aminés.

Hâtons-nous d'ajouter, qu'en pratique, cet inconvénient est de bien faible grandeur. Tout d'abord, en valeur absolue, les chiffres ne sont vraisemblablement faussés que d'une petite somme. Ensuite, il peut être souvent plus intéressant, dans la pratique, de doser dans les urines, à la fois l'ammoniaque des sels ammoniacaux, qui peut être faible dans les circonstances usuelles, et l'ammoniaque des composés analogues, et par leur forme chimique, et par l'origine également alimentaire ou cellulaire des deux variétés de principes.

On verra plus loin, comment, par la comparaison des résultats obtenus sur un même liquide par divers procédés, nous pensons sinon pouvoir résoudre la question analytique du dosage exclusif des sels ammoniacaux dans les urines, du moins apporter des éclaircissements nouveaux sur la diversité des formes ammoniacales de l'urine.

§ II. — Dosage de l'ammoniaque (suivant le procédé Ronchèse)

Dans le but d'arriver à un dosage à la fois aisé et rapide des composés ammoniacaux dans l'urine ou d'autres liquides organiques, M. Ronchèse (*Journ. pharm. et chim.*, **25**, 1907, et *id.*, novembre 1908) a proposé d'appliquer l'action décomposante exercée par le formol sur les sels ammoniacaux.

Le formol, en effet, transforme intégralement l'ammoniaque en hexaméthylène-amine. Si donc, on vient à mettre en présence du formol et une solution de sels ammoniacaux, l'ammoniaque est décomposée, les acides qui lui étaient unis sont mis en liberté, et l'acidité de la liqueur atteint une certaine valeur. En appréciant, en volume d'une solution alcaline titrée, cette acidité, on obtient une mesure de la quantité d'ammoniaque qui neutralisait primitivement ces acides.

Pour l'application du dosage aux liquides urinaires, on opère pratiquement de la manière suivante:

10 cc. d'urine sont étendus à 100 cc. par de l'eau distillée privée de CO_2 par ébullition et additionnés de quelques gouttes de phénol-phtaléine. On neutralise par de la soude décimale jusqu'à coloration faiblement rose.

On ajoute 20 cc. de solution neutre de formol à 50 0/0 et, avec une burette de Mohr, on verse de la soude décimale jusqu'à réapparition de la coloration rose.

Au nombre de cc. obtenus, suivant l'auteur, on doit ajouter 0 cc. 1 pour 3 cc. écoulés (coefficient de correction). Ce coefficient de correction correspond à l'erreur qu'apporte l'alcalinité apparente du liquide primitif due à la présence des sels ammoniacaux.

Pour avoir la quantité d' AzH^3 réelle, il suffit de multiplier le nombre de cc. de liqueur alcaline réellement écoulés par le facteur 0,0017.

Ronchèse aurait reconnu que ni l'urée, ni les acides urique, hippurique, la créatine, la créatinine n'exercent d'action. Mais les amino-acides (H. Schiff et Sørensen. (*Ann d. Ch.*, 310, 319, 325 et *Berich. Zeits.*, **7**, p. 45), viennent troubler l'exactitude du dosage.

D'après Ronchèse, c'est une erreur de 2-4 0/0 en moyenne et en trop; qu'apporte cette décomposition des acides aminés c'est en vue d'y remédier qu'il a proposé un coefficient de correction consistant à ajouter 1/30 au volume lu sur la burette et nécessaire pour rétablir l'alcalinité de la liqueur. Ce coefficient de correction n'a, il est aisé de le constater, qu'une valeur toute relative. La propor-

tion des acides aminés paraît, en effet, susceptible de varier dans des proportions considérables. Notamment, dans nos expériences, où la quantité des acides aminés vient à s'exagérer parfois dans de grandes proportions, la méthode, de ce chef, nous a paru inapplicable avec quelque précision.

Malgré ces causes d'erreur qui, *a priori*, rendaient presque impraticable pour nous la méthode de Ronchèse, nous avons pensé qu'il était cependant intéressant de la soumettre à un contrôle rigoureux. Au cas où elle en serait sortie victorieuse, on se serait trouvé, en effet, en possession du procédé vraiment le plus pratique pour déterminer l'ammoniaque dans les liquides physiologiques. Avec une habitude assez grande de ce dosage, on peut l'exécuter en moins de deux minutes, alors que le dosage par le procédé de Folin que nous avons dû adopter au cours de nos recherches, ne nécessite pas moins, avec sa correction, d'environ une heure et demie.

α. Vérifications préliminaires. Dosage du formol commercial et neutralisation préalable.

Pour neutraliser 10 cc. de formol commercial à 40 0/0, nous avons constaté qu'il faut verser 1 cc. 2 environ de la solution décijnormale. On ne doit pas manquer, avant chaque opération, de rétablir ainsi la neutralité dans la prise de formol, sous peine de s'exposer à des erreurs considérables.

Cette acidité de la solution de formol commercial paraît, du reste, varier assez peu. En effet, au bout de deux mois, si on retire l'acidité du même flacon de formol; on trouve que, pour ramener à la neutralité 10 cc. de la solution, il faut:

Pour un premier essai	1 cc. 2
Pour un deuxième essai	1 cc. 3
Pour un troisième essai	1 cc. 2

L'acidité est donc sensiblement égale à ce qu'elle était lors de la première détermination.

β. Dosages, à l'aide de la méthode de Ronchèse, de solutions titrées pures de sels ammoniacaux.

1. Une solution de chlorhydrate d'ammoniaque pur est faite à une concentration approximativement déterminée, soit 100 gr. 0/00 environ.

a) Cette solution est titrée par distillation en présence de la ma-

gnésie, procédé dont nous avons antérieurement vérifié l'exactitude et la sensibilité.

On trouve ainsi :

en	AzH^3 : 29.85 p. 1.000
soit en	AzH^+Cl : 93.93 p. 1.000

b) On dose ensuite la même liqueur par le procédé au formol ci-dessus décrit.

On trouve ainsi :

en	AzH^3 : 30.89 p. 1.000
soit en	AzH^+Cl : 97 gr. 21 p. 1.000

Le procédé au formol donne donc un écart de 0,1 0/0 (sur l'ammoniaque) en plus. L'accord entre les deux méthodes paraît tout à fait satisfaisant.

2. Une solution de carbonate d' AzH^+ pur, approximativement faite au titre de 100 gr. 0/00 est dosée, par comparaison, à l'aide des deux procédés comme ci-dessus.

On obtient les résultats suivants :

a) Procédé de distillation à la magnésie :

en	AzH^3 : 36.1 p. 1.000
en	$CO^3(AzH^+)^2$: 101.9 p. 1.000

b) Procédé au formol :

en	AzH^3 : 25.96 p. 1.000
soit	73 gr. 30 p. 1000.

Le résultat obtenu ici est donc très mauvais avec la méthode Ronchèse *non modifiée*.

Cela tient vraisemblablement à ce que les solutions de carbonate d' AzH^+ ne sont pas neutres aux indicateurs colorés, en particulier à la phénol-phtaléine. Cette alcalinité vient diminuer d'autant la quantité de solution titrée alcaline qu'il faut verser pour rétablir l'alcalinité à la phénol-phthaléine dans la deuxième partie de l'opération.

3. Nous avons alors essayé de saturer *exactement* l'alcalinité de la liqueur primitive en y versant la quantité juste convenable de solution acide titrée décimorale pour faire disparaître l'alcalinité à la phénol-phthaléine. En continuant ensuite l'opération à la manière usuelle, on arrive à un résultat exact, comme on le constate ci-dessous :

a) Procédé au formol modifié :

en	AzH^3 : 36.04 p. 1.000
soit en	$\text{CO}^3\text{AzH}^4)^2$: 100 gr. 04.

L'accord avec le procédé à la magnésie, est devenu, cette fois, aussi satisfaisant que possible.

4. Avec ces diverses précautions et sous leur bénéfice, on voit qu'on peut employer le procédé au formol à la détermination rapide du titre des solutions ammoniacales pures. Il reste à rechercher si, dans les liquides physiologiques, en particulier l'urine, la composition de la liqueur, complexe en principes azotés, ne vient pas altérer l'exactitude du dosage. En un mot, il faut savoir si les diverses substances azotées contenues dans l'urine ne peuvent être décomposées par le formol avec mise en liberté d' AzH^3 concurremment aux sels ammoniacaux. Ronchèse a incriminé, en ce sens, les acides aminés, mais il avait trouvé que l'urée n'influit en rien sur le dosage.

Les quelques essais que nous avons faits dans cet ordre d'idées ne paraissent pas confirmer entièrement ces données.

1^{er} *essai*. — 1 gr. d'urée environ dissous dans 40 cc. d'eau et additionnées de 10 cc. de formol exigent 2 cc. environ de soude 1/10 Norm. pour voir reparaitre la neutralité. Si on en déduit le coefficient d'acidité relatif au formol lui-même, que nous avons déterminé ci-dessus, il reste pour l'urée 0 cc. 8 environ.

2^e *essai*. — 1 gr. urée (commerciale pure), dissoute dans les mêmes conditions et additionnée de formol préalablement neutralisé, exigent exactement 1 cc. pour ramener la neutralité.

3^e *essai*. — 2 gr. urée (commerciale pure), essayés dans les mêmes conditions, exigent 2 cc. pour ramener la neutralité.

4^e *essai*. — 0 gr. 5 urée exige 0 cc. 55 pour ramener la neutralité dans les mêmes conditions.

Nous ne serions pas cependant portés à attribuer une valeur définitive à ces derniers essais, malgré la concordance des résultats. Quoique nous ayons employé effectivement une urée « dite pure » fondant à un point très voisin du point théorique 132°, cependant nous ne sommes pas chimiquement certains que quelque trace d'impureté organique n'existât dans cette urée. On peut attribuer la réaction aux indicateurs, qu'elle présentait en premier lieu, à ces traces d'impuretés. Aussi nous proposons-nous de reprendre ces essais, sur une urée synthétique purifiée par nous-même, pour

constater si les résultats que nous donnons provisoirement ne doivent pas être modifiés.

*
* *

Nous estimons, en résumé que, dans les cas où on cherche à obtenir des résultats rapides, sur des urines humaines, émanées d'individus soumis à des régimes mixtes usuels, on peut employer la méthode Ronchèse avec profit, sous le bénéfice des corrections et des précautions diverses qui ont été indiquées.

Il n'en est plus de même pour des recherches physiologiques approfondies, comme celles qui font l'objet de ce travail. Il s'agit ici d'urines de chien soumises à des ingestions de sels ammoniacaux, qui viennent accroître notablement la proportion de ces corps dans l'urine. De plus, nous verrons, au cours des expériences, que l'on est amené à penser que l'ingestion et l'élimination des sels ammoniacaux peut venir et vient, en réalité, influencer sur le métabolisme général des composés azotés. Dans certaines séries d'expériences en particulier (chien A, pièces justific. p. VI et suiv.), on constate que le métabolisme azoté normal paraît complètement bouleversé. L'excrétion de l'urée est très diminuée, et celle d'autres corps azotés, les acides aminés en particulier, (outre la quantité des sels ammoniacaux eux-mêmes) fortement augmentée.

Ce groupe des acides aminés est précisément celui qui influence le plus sur le dosage de l'ammoniaque par le formol dans l'urine en le faussant par excès. C'est cet excès (par rapport à deux autres méthodes éprouvées, celle de Folin et celle de Kjeldahl), que nous avons constamment observé dans nos séries de contrôle. Si, d'autre part, ces résultats excessifs sont intéressants (car ils nous fournissent un argument de plus en faveur de la probabilité d'excrétion de corps aminés livrant facilement leur ammoniaque sous l'influence des réactifs appropriés), dans le cas que nous discutons, elle montre que nous ne pouvions adopter, pour prouver la réalité et l'importance de l'excrétion des sels ammoniacaux, proprement dits et excrétés à cet état chimique, cette méthode d'une exécution matérielle aisée et rapide.

§ III. — *La méthode de Schloesing.*

La deuxième méthode que nous avons employée comme contrôle de celle de Folin, est la méthode classique de dosage de l'ammoniaque de Schloesing. Elle consiste à traiter par la chaux un

volume déterminé d'urine, et à effectuer le dégagement de l'ammoniaque ainsi déplacé sous une cloche fermée contenant dans un cristalliseur, un volume connu d'acide titré. Au bout de 48 heures ou de 60 heures, le dosage est terminé. La méthode a été bien des fois éprouvée et vérifiée; on l'a toujours trouvée exacte, à condition de prendre certaines précautions. La plus essentielle est d'introduire l'urine dans un cristalliseur assez large de façon que la couche du liquide ammoniacal obtenu par addition du lait de chaux ne dépasse pas 3 cc. en hauteur. Il faut avoir soin aussi de bien mélanger ces deux solutions, urine et lait de chaux. La méthode n'a qu'un inconvénient, celui d'être longue et d'immobiliser du matériel.

§ IV. — *Déplacement par la magnésie, dans le vide.*

Enfin dans nos longues séries de contrôle, nous avons aussi pratiqué comparativement le dosage de l'ammoniaque par déplacement au moyen de la magnésie, à froid, dans le vide. Cette méthode a été parfois préconisée comme la seule susceptible, à l'égard des liquides physiologiques comme le sang, de ne mettre en liberté que l'ammoniaque qui existe réellement à l'état de composé ammoniacal déjà formé. On sait, en effet, que, dans les liquides albumineux comme le sang, on peut craindre que l'usage des autres méthodes ne donne lieu au dégagement d'ammoniaque provenant d'une hydrolyse des matières protéiques ou de leurs produits de dégradation. Rien de tel ne paraît à redouter dans l'urine, en apparence. En réalité, si l'urine ne contient pas d'albumines, elle contient de nombreux corps dégradés des albuminoïdes, notamment des acides aminés. Il était intéressant de comparer les résultats que donnerait cette méthode avec ceux que fournissaient les trois autres.

C'est ce que nous avons fait dans une série de contrôle de ces différents dosages les uns par les autres.

Expérience d'élimination de sels ammoniacaux avec série de dosages de contrôle de l'ammoniaque. — Dispositions générales de l'expérience.

Un chien, soumis en période préliminaire à une ingestion quotidienne de 400 gr. de viande et pesé tous les jours, en équilibre de poids corporel et azoté, a reçu, dans une deuxième période, en sus d'un régime alimentaire, identique, 25 cc. d'une solution de

carbonate d'ammoniaque dont l'ammoniaque avait été dosée simultanément par les quatre procédés à étudier. Enfin, dans une troisième période, il a reçu 50 cc. de la même solution. On s'assurait que ces solutions étaient entièrement ingérées par le chien, sans aucune répugnance, en les mélangeant à la viande préalablement pulvée, qui les absorbait complètement à la façon d'une éponge. Le chien avalait régulièrement en moins de trois minutes la nourriture et le sel ammoniacal. Ses urines étaient recueillies avec toutes les précautions de propreté, de régularité et d'asepsie que nous avons indiquées en détail dans la description générale de nos procédés expérimentaux.

Les résultats obtenus dans ces séries de contrôle sont consignés dans le tableau ci-dessous :

MOYENNES : Série n° 1. Chien A.

Périodes	Ammoniaque ingérée (du carbonate d'ammoniaque)	I Ammoniaque éliminée (magnésie et distill. (corrige.))	II Ammoniaque éliminée (chaux)	III Ammoniaque éliminée (magnésie et vide)	IV Ammoniaque éliminée Formol
Préliminaire					
(5 jours).....	0	0.57	0.58	0.46	»
N° 1 (18 jours)..	0.90	1.04	1.01	0.81	1.14
N° 2 (3 jours)..	1.8	1.19	1.21	0.92	1.38
Terminale					
(13 jours).....	0	0.67	0.65	»	0.93

MOYENNES : Série n° 2. Chien G.

Périodes	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée magnésie et distill. (corrige.)	Ammoniaque éliminée (chaux)	Ammoniaque (formol)
N° 1.....	0	0.80	0.79	1.55

Ces tableaux fournissent des renseignements dont l'interprétation minutieuse est d'un vif intérêt.

Dans la *série n° 1*, nous voyons, tout d'abord, qu'il n'y a, entre les divers procédés de dosage, que des écarts relativement très faibles. C'est le procédé au formol qui tend à s'écarter le plus en excès du groupe moyen des autres méthodes : dans la *série n° 2*, il arrive même à diverger dans de grandes proportions. Au contraire, le procédé de dosage par déplacement à la magnésie dans le vide, donne manifestement et constamment (voir le tableau des dosages jour à jour dans les pièces justificatives, p. XII), les chiffres les plus bas. Nous sommes donc en droit de conclure, pro-

visoirement tout au moins, que ces deux procédés, formol et magnésie au vide, possèdent chacun une cause d'erreur (ou mieux d'écart avec la moyenne) systématique.

Par contre, le groupe moyen formé par les résultats des deux procédés magnésie (distillation) et Schloesing, (déplacement par la chaux) donne en général (sauf chien G, période préliminaire) des chiffres étroitement groupés. Nous sommes en droit de dire que les résultats les plus approchés sont fournis par l'une et l'autre de ces méthodes, ou mieux encore la *moyenne* de leurs résultats.

Nous ne pensons pas cependant qu'on soit en mesure de dire que, par ces procédés, ou leur moyenne, on dose *exactement* l'ammoniaque urinaire. Ce dernier terme est, en effet, un terme élastique, susceptible d'extension ou de restriction.

Nous ne sommes pas assurés que, par l'action de la chaux à froid, nous déplaçons, *uniquement*, l'ammoniaque des sels ammoniacaux. On en est encore, notons le tout d'abord, à extraire ces sels en nature de l'urine, et on ne connaît pas nettement, en somme, la forme chimique exacte sous laquelle ils s'éliminent dans l'urine. Il est vraisemblable de penser que les formes d'ammoniaque plus ou moins combinée ou dissimulée, éliminées par les urines, sont nombreuses et assez dissemblables les unes des autres, pour qu'elle puissent être détruites et l'ammoniaque mis en liberté, les unes par un procédé, et les autres seulement par un procédé différent. On sait, par exemple, que l'ammoniaque « virtuel » du groupe aminé des acides monoaminés peut s'éliminer sous cette forme par l'action des alcalino-terreux à chaud. Il est probable qu'une faible fraction de cet azote monoaminé peut aussi être attaquée à froid.

Le procédé le *moins destructeur* des combinaisons chimiques délicates ou instables que forme l'ammoniaque urinaire, est certainement l'action de la magnésie à froid, dans le vide. Aussi avons-nous constaté que c'était effectivement la méthode qui fournissait les chiffres les plus bas.

Nous ne croyons pas cependant devoir l'adopter, car la courbe qu'elle fournit est inconstante dans ses allures, et n'a pas la régularité de celle des autres procédés « moyens » sans que nous puissions donner une explication plausible de ces inégalités.

Le procédé au formol paraît, au contraire, être le plus destructeur des combinaisons ammoniacales urinaires « virtuelles ». Nous n'avons pas cru non plus devoir l'adopter, car, dans les hauts

chiffres, sa courbe paraît aussi inconstante que l'est celle de la magnésie « à froid », dans les bas chiffres.

La conclusion bien nette de ces recherches, c'est qu'il ne peut y avoir de *dosage absolu de l'ammoniaque urinaire*. Il y a seulement des réactifs qui, dans leur action sur l'urine, respectent plus ou moins les combinaisons ammoniacales « *virtuelles* ».

Dans notre choix définitif des deux procédés, magnésie à l'ébullition (Folin) et chaux à froid (Schloesing), nous sommes donc guidés avant tout par l'utilité et la nécessité d'avoir en mains, pour des dosages en série, des méthodes concordantes entre elles, et donnant des chiffres étroitement groupés.

CHAPITRE III

RESULTATS EXPERIMENTAUX

I. — Toxicité des sels ammoniacaux.

Indépendamment de la question d'élimination des sels ammoniacaux, en qualité comme en quantité, vient tout d'abord se poser la question de la toxicité réelle des sels ammoniacaux. Elle doit être examinée d'une façon préjudicielle, car les enseignements qu'elle nous apporte doivent nous guider dans l'exécution des régimes longuement prolongés.

La toxicité ammoniacale peut venir retentir d'une façon importante sur l'élimination. Inversement, les modalités de l'élimination peuvent aggraver ou alléger le tableau des phénomènes toxiques, morbides ou mortels, dûs à l'introduction, dans un organisme vivant, des différents sels ammoniacaux.

On peut, en effet, être porté à admettre que, si une substance naturellement toxique ou comportant un facteur toxique pour un organisme, rencontre aussitôt, dans celui-ci, un milieu et des conditions chimiques telles, qu'il y soit rapidement transformé en une ou des substances plus ou moins inoffensives, ladite substance primitive verra son coefficient de toxicité extrêmement abaissé.

C'est justement ce cas qui se présente à propos des différents sels ammoniacaux. Avant toute expérience d'introduction organique, on semble fondé à pouvoir déterminer une *prééminence* toxique des composés ammoniacaux les uns vis-à-vis des autres. Si les sels à *radicaux acides organiques* (et c'est là la question qui fait l'objet principal de ce travail), subissent une transformation profonde au contact de certaines cellules de l'organisme, renfermant un ferment convénable pour ce but, transformation qui, par hydrolyse, les amène à l'état de composés plus oxygénés et plus inoffensifs, comme l'urée, ils doivent, objectivement, présenter une toxicité infiniment moindre que celle des composés ammoniacaux, qui, de par leur forme chimique (radicaux acides minéraux), restent plus stables dans les mêmes conditions.

En un mot, si, par exemple (à l'égal de toute autre hypothèse), le carbonate d'ammonium est transformé intégralement par les cellules hépatiques, en urée (ainsi que le veut formellement la théorie actuellement classique), on devrait attribuer par voie expérimentale une toxicité bien moindre au carbonate d' AzH^{P} ou aux sels à radicaux organiques, qu'au chlorhydrate d' AzH^{P} .

Nous allons résumer rapidement les peu nombreuses déterminations faites actuellement sur la toxicité des sels ammoniacaux, pour voir si ces constatations expérimentales viennent, en ce sens, apporter un sérieux appui à la théorie de l'uréopoïèse, par transformation intraorganique de l'ammoniaque.

D'après Ch. Richet (*Dict. Phys.* tome I, p. 421), la recherche de la toxicité des composés ammoniacaux et des effets pharmacodynamiques de l'ammoniaque est un sujet qui a été quelque peu négligé.

L'effet principal de l'ammoniaque et de ses sels, est la production, à doses convenables, de convulsions violentes. On l'observait déjà, au xvii^{e} siècle, à l'aide du chlorhydrate d' AzH^{P} , et Scheele en 1802, l'établissait définitivement sur des grenouilles. En injectant dans les veines d'un chien, d'un chat, d'un lapin, une dose convenable de sel ammoniacal, on voit apparaître de fortes convulsions, qui s'atténuent assez vite, si l'on ne dépasse pas la dose limite. Ce fait explique comment un animal peut survivre à plusieurs attaques convulsives. Cette propriété est due, sans doute, ainsi que le fait remarquer Ch. Richet (et cette remarque est capitale), à la rapide élimination du poison ammoniacal.

Les expériences faites sur ce sujet (presque exclusivement pratiquées par injection), montrent que les différences entre les divers sels ammoniacaux, au point de vue de leurs effets toxiques, sont négligeables. Ces différences seraient, suivant Richet (*loco citato*), *proportionnelles à la quantité d' AzH^{P} contenue dans le poids moléculaire de la substance observée.*

Si nous prenons successivement les sels les plus intéressants à ce point de vue, parce que ce sont les plus usuellement expérimentés, nous trouvons comme pourcentage d'ammoniaque dans leur molécule:

Lactate	21,7	0/0
Acétate	22	0/0
Chlorure	33	0/0
Sulfate	34	0/0
Carbonate	35	0/0

Nous supposons, qu'envisagées à ce point de vue, en admettant l'hypothèse précédente, les toxicités de tous ces composés ammoniacaux usuels devraient être pratiquement comparables ou presque égales, et qu'en tout cas, s'il y a une prééminence, la toxicité du carbonate devrait être *la plus élevée*.

Quels résultats principaux a donnés l'expérimentation directe ?

Les expériences de Rabuteau, de Deahna, de Liouville, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent être prises en sérieuse considération, car, faites à une période déjà éloignée, elles ne tenaient pas compte du poids de l'animal.

Cependant, en les confrontant, on peut arriver à une notion importante : ces expériences ayant donné des résultats très différents, et ayant été, d'autre part, exécutées avec des techniques à peu près semblables par des voies différentes (injections intra-veineuses, injections dans le tissu sous-cutané), elles nous prouvent que, spécialement pour les sels ammoniacaux, les voies d'introduction donnent, au point de vue de la toxicité, des *résultats très différents*.

Les expériences de Lange et Boehme, pratiquées en injections intra-veineuses, conduisent, en effet, à admettre une dose limite de 0 gr. 4 environ par kilogramme du sel ammoniacal, soit 0 gr. 16 environ en AzH_3 . Les expériences de Liouville, faites en injections sous-cutanées amènent, au contraire, à l'adoption d'une dose *limite de 1 gr. 2 environ*, de sel ammoniacal par kilogramme d'animal.

Felz et Ritter ont expérimenté sur des chiens toute une série de composés ammoniacaux, *sauß le carbonate d' AzH_3* . On ne peut attribuer une valeur définitive à leurs recherches, car ils ne se sont pas préoccupés du poids des animaux en expérience. Mais la lecture de leur travail fait ressortir cette conclusion importante que, *à poids moléculaire comparable, l'action des composés ammoniacaux, soit strictement convulsivante, soit mortelle, est également fort comparable*.

Ce sont les expériences de Bouchard et Tapret, qui, faites avec une rigueur satisfaisante, ont fourni les expériences sur lesquelles on peut le mieux tabler actuellement pour mesurer l'action toxique ou mortelle des composés ammoniacaux.

Nous reproduisons, ci-dessous, rapportés au kilogramme d'animal, leurs principaux résultats :

Nature du sel	Dose toxique du sel	Dose toxique d'AzH ³ contenue
Carbonate d'ammoniaque	0,24	0,084
Acétate	0,28	0,062
Sulfate	0,38	0,098
Bromure	0,85	0,145
Valérate	0,67	0,096
Chlorhydrate	0,38	0,125
Nitrate	0,35	0,074

En résumé, d'après ces données classiques, établies sur déterminations faites en *injections* intra-veineuses, on paraît pouvoir attribuer à la valeur moyenne de la dose mortelle, le chiffre de :

0 gr. 5 par kilogramme du composé ammoniacal.

0 gr. 12 par kilogramme de l'AzH³ contenue dans le sel.

Dans les résultats précédents, nous ne trouvons rien qui puisse s'appliquer à l'*ingestion* des sels ammoniacaux, et il nous faut rechercher, pour essayer de découvrir des éclaircissements sur ce point spécial, dans la série des expériences faites, non point en vue de la démonstration même de la toxicité, mais pour résoudre la question de savoir si le carbonate d'AzH³ et les autres sels ammoniacaux jouissaient de la propriété d'être, et plus ou moins rapidement, *transformés en urée dans l'organisme vivant*.

Nous pouvons cependant, *à priori*, utilisant la remarque de Ch. Richet, prévoir que la toxicité des composés ou substances introduits dans l'organisme, est en relation avec la rapidité de leur élimination, car cette remarque met en lumière une propriété indépendante du mode d'introduction. Comme conclusion à cette première partie de l'histoire concernant l'action toxique des sels ammoniacaux, nous voyons que les expériences successives qui ont amené l'établissement d'un coefficient de toxicité *unique* pour les différents sels ammoniacaux, sont tout à fait en contradiction avec l'hypothèse ou les constatations expérimentales qui tendraient éventuellement à montrer que l'organisme est susceptible d'utiliser ou de transformer, de façons radicalement différentes entre elles, les divers sels ammoniacaux qui lui sont offerts.

Expériences « par ingestion ».

Nous ne donnerons ici, en détails, que les expériences que nous avons faites en vue de déterminer, pour les sels ammoniacaux à

radical minéral, la dose convulsivante, puis, par répétition, la dose mortelle, puisque nous avons constaté que ces deux doses devaient être extrêmement rapprochées l'une de l'autre.

Le détail des recherches faites sur l'ingestion des sels à radical organique (non terminée par la mort), se trouve, au contraire, reporté à la fin de ce travail, dans les protocoles généraux de nos expériences.

Expérience I. — Chlorhydrate d'ammoniaque.

On fait ingérer au chien n° 2 bien portant (en décembre 1908), quotidiennement, 25 cc. d'une solution, contenant 2 gr. 73 de chlorhydrate d'ammoniaque, soit 0 gr. 87 d'ammoniaque. Au bout de quarante-huit heures environ, cette dose détermine un violent malaise et quelques convulsions légères. L'ingestion est suspendue quarante-huit heures et l'animal se remet complètement en apparence. Mais la forte diarrhée qui était survenue dès le début, ne le quitte plus. Il mange et boit. On reprend l'ingestion de chlorhydrate, et, au bout de vingt-quatre heures, l'animal est repris de malaise. Au bout de quarante-huit heures, l'animal essaie de manger, mais vomit bientôt toute nourriture. Il est repris de convulsions, tombe sur le côté, et après quelques alternatives d'amélioration légère et de rechutes convulsives, meurt au bout de douze heures.

Poids moyen pendant la période d'ingestion: 7 kilogrammes.

Soit : dose mortelle	}	En chlorhydrate d' AzH^3 : 0 gr. 3 p. kg.
		En ammoniaque..... 0 gr. 11 p. kg.

Expérience II. — Chlorhydrate d'ammoniaque.

Chien B, bien portant, vigoureux.

Ingestion de 25 cc. de solution de chlorhydrate d'ammoniaque titrée, soit au total, 2 gr. 73 de chlorhydrate ou 0,87 d'ammoniaque.

L'animal passe sensiblement par les mêmes alternatives que celles observées dans l'expérience n° 1 et meurt avec des convulsions au bout de 6 jours.

Poids moyen : 6 kg. 900.

Dose mortelle :	}	Chlorhydrate d' AzH^3 0,39 p. kg.
		AzH^3 0,12 p. kg.

Expérience III. — Sulfate d'ammoniaque.

Chien E, bien portant.

Ingestion quotidienne de 5 gr. de sulfate d'ammoniaque, soit 1 gr. 05 d'ammoniaque.

Malaise au bout de trois jours. Mort avec convulsions en une semaine.

Poids moyen : 8 kilogrammes.

Dose mortelle :		Sulfate d'AzH ³	0 gr. 62 p. kg.
		AzH ³	0 gr. 13 p. kg.

Expérience IV.

Chien F, bien portant.

Par ingestion quotidienne de 0 gr. 20 d'ammoniaque par kilogramme sous forme de chlorhydrate, soit une dose supérieure à la dose mortelle usuelle, ce chien n'a pas ressenti de violents inconvénients, et nous avons pu continuer sur lui une expérience d'élimination dont nous donnons le détail plus loin. Mais nous devons remarquer que ce chien, comme ses pareils, dans les mêmes circonstances, a été pris de diarrhée chronique, qui n'a pas cessé durant toute la période d'ingestion, et qui a cédé aussitôt que l'expérience d'élimination a elle-même pris fin.

Conclusions relatives à la toxicité (par ingestion) des sels ammoniacaux:

Des expériences précédentes, nous paraissions en droit de conclure:

a) La dose convulsivante des sels ammoniacaux à radicaux minéraux (sulfate, chlorhydrate), peut être fixée par kilogramme d'animal. Elle se trouve, par exemple, aux environs de 0 gr. 3 pour le chlorhydrate, et de 0 gr. 12 de l'AzH³ contenu dans le sel ; les toxicités des sels ammoniacaux de ce groupe sont donc en raison inverse de leur grandeur moléculaire ;

b) Cette dose toxique ne paraît jamais être mortelle par première ingestion. Elle paraît le devenir régulièrement par répétition ;

c) On constate que la dose toxique peut présenter des irrégu

larités d'action. Avec une dose de 0 gr. 20 par kilogramme, il n'a été observé chez l'un de nos chiens, aucun accident ou symptôme apparent;

d) L'ingestion de doses d'ammoniaque, dès qu'elle est supérieure à la moitié de la dose mortelle, provoque chez l'animal une diarrhée chronique, qui joue le rôle d'un phénomène de défense, tendant à empêcher partiellement l'absorption de la substance toxique;

c) L'ingestion de doses très peu inférieures à la dose toxique, ne provoque, en général, aucun phénomène apparent. C'est ainsi que l'ingestion de doses égales à 0 gr. 08 par kilogramme n'a, en rien (du moins en apparence), altéré la santé de nos animaux.

2° La toxicité des sels à radicaux organiques apparaît très différente et beaucoup plus faible que celle des précédents composés. Nous avons, en effet, constaté, pour les sels qui suivent, les faits suivants:

a) *Lactate d'ammonium*. — 1. L'ingestion d'une dose égale à 0 gr. 10 par kilogramme (en AzH^3) n'altère en rien la santé de l'animal.

2. L'ingestion d'une dose de 0 gr. 4 du même sel n'altère en rien la santé de l'animal.

b) *Carbonate d'ammonium*. — 1. L'ingestion d'une dose de 0 gr. 12 par kilogramme (en AzH^3) n'altère nullement la santé de l'animal.

2. L'ingestion d'une dose de 0,4 par kilogramme (en AzH^3) n'altère en rien la santé de l'animal.

3° Il convient d'examiner à part le cas du carbonate d' AzH^3 ; car, à tort ou à raison, les auteurs lui attribuaient généralement une forte toxicité. Or, nous avons constaté, expérimentalement, à diverses reprises, que l'ingestion de 0 gr. 2 d'ammoniaque sous forme de carbonate, par kilogramme, n'altère en rien la santé de l'animal. La toxicité du carbonate d'ammoniaque est comparable à celle des autres composés ammoniacaux à radical organique :

4° En conclusion générale, on voit que les résultats que nous avons obtenus par ingestion des sels ammoniacaux, confirment sensiblement les résultats déjà publiés en ce qui concerne l'injection des sels ammoniacaux à *radical acide minéral*. Les résultats

sont différents, au contraire, en ce qui concerne les sels ammoniacaux à radical organique.

La toxicité *par ingestion*, dans ce dernier cas apparaît comme faible, et sensiblement égale pour les diverses variétés de sels. Le carbonate d' AzH^3 notamment, ne paraît pas se comporter différemment du lactate.

Ces faits viennent infirmer l'hypothèse d'une transformation intra-organique en urée, spéciale au carbonate d'ammoniaque, et à certains autres sels à radical acide organique.

II. — Les éliminations azotées dans le jeûne.

Pour nous rendre un compte exact des modalités de l'élimination de l'ammoniaque plus généralement des composés ammoniacaux) et de l'importance réelle du métabolisme de ce corps en dehors de toute ingestion directe de sels ammoniacaux, ou de tout agent susceptible de lui donner naissance par simple dédoublement, nous avons pensé indispensable de nous placer dans le cas du jeûne.



On sait, en effet, que l'ammoniaque constitue un élément normal de la sécrétion urinaire. Comme tous les éléments normaux (dans le sens d'usuellement trouvés), l'ammoniaque peut avoir, dans l'urine, une double origine :

1° Une origine *intrinsèque*, venant de la désassimilation régulière et inéluctable des éléments cellulaires.

2° Une origine *extrinsèque, alimentaire*. Un certain nombre d'aliments, d'abord, peuvent apporter des sels ammoniacaux tout formés qui s'éliminent tels quels. D'autre part, le métabolisme protéique alimentaire peut fournir régulièrement une certaine quantité d'ammoniaque, qui s'élimine en concurrence avec les acides aminés, l'urée, l'acide oxyprotéique, etc., etc.

L'étude des échanges azotés au cours du jeûne, permet de déterminer éventuellement, la part de l'ammoniaque intrinsèque dans les éliminations urinaires. La deuxième origine (alimentaire) étant ainsi supprimée, l'origine intrinsèque fournit seule à l'élimination ammoniacale.

Nous devons cependant faire observer, qu'à *priori*, l'élimination intrinsèque de l'ammoniaque au cours du jeûne doit être supérieure à celle qu'elle est en cours d'alimentation normale. L'organisme désassimile, en effet, une quantité plus grande de protéine, lorsqu'il est en état de jeûne, pour subvenir à ses besoins. En fait, les chiffres que nous analysons plus bas montrent que l'ex-

traordinaire économie que fait l'organisme de ses protéines dans son processus de défense contre la famine rend cette cause d'erreur assez faible. Nous pourrions donc, dans la période d'équilibre réalisée dans les 2/4 moyens de l'expérience, considérer que les chiffres d'ammoniaque obtenus, représentent, à peu de choses près, l'ammoniaque intrinsèque de l'animal, s'il n'intervenait pas d'autre part, un processus particulier au jeûne, qui aide l'animal à changer son mode d'utilisation des protéiques, en restreignant la formation de l'urée, et exagérant celle des produits ammoniacaux.

C'est, du reste, dans ce sens, que les expériences de Hordynski, Salaskine et Zaleski (*Zeit. f. phy. Ch.* XXV, p. 246), sur la teneur ammoniacale des organes du chien en état de jeûne, ont conclu en 1902. Ces auteurs ont vu qu'au cours du jeûne, en relation avec la durée de celui-ci, la teneur en ammoniaque des principaux organes, montait considérablement :

	5 jours	1/2 de jeûne	8 jours	10 jours
Foie	7.01		10.63	23.59
Pancréas	14.55		16.99	26.64
Milz	13.90		18.49	21.06
Contenu stomacal	21.65		27.83	37.78
Contenu intestinal	16.78		19.12	20.51

La confrontation de ces résultats analytiques avec les nôtres offre un vif intérêt.

*
* *

Les échanges au cours du jeûne, en dehors de l'expérience que nous venons de rappeler, ont été maintes fois étudiés. Mais les épreuves de ce genre ont été généralement exécutées à des dates déjà éloignées de nous, et il faut reconnaître que, souvent, le manuel expérimental employé par les auteurs précédents laisse à désirer. En particulier, les échanges azotés ont été le plus souvent déterminés, non en leur totalité, mais par la mesure de l'azote de l'urée (et de quelques autres corps, notamment les sels ammoniacaux) dégageable à l'hypobromite.

*
* *

Nous avons procédé ainsi qu'il suit pour l'organisation de notre expérience :

Une chienne, soumise d'abord à quelques jours de régime uniforme et quantitativement déterminé, fut astreinte au jeûne jusqu'à

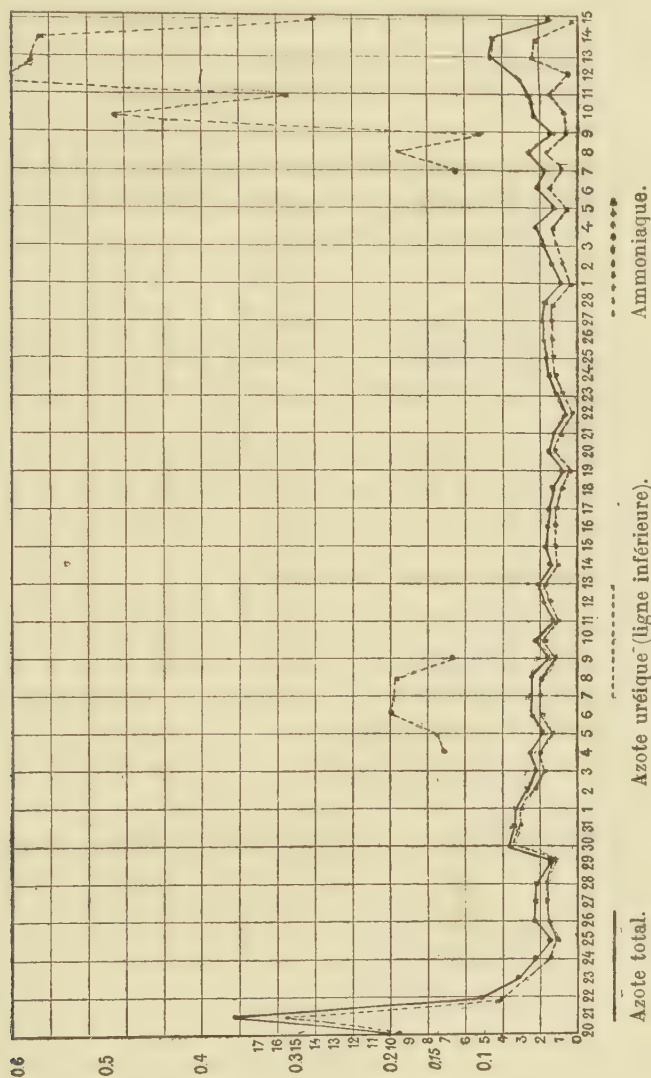


Figure 1. — Jeûne (Chienne G.).

la mort. Par suite des réserves considérables de graisse et de glycogène que cette chienne possédait à l'origine de l'épreuve, la mort ne survint qu'au bout du 52^e jour de jeûne effectif.

Pendant cette longue période, nous avons déterminé jour à jour :

1° *L'azote total urinaire* (méthode de Kjeldahl).

2° *L'azote uréique* (méthode de Mörner et Sjöqvist).

3° *L'azote ammoniacal* (méthode de Folin), pour trois périodes situées : Au début, au milieu, à la fin de l'épreuve.

4° *Le poids*.

On trouvera aux pièces justificatives placées à la fin de ce travail, les résultats analytiques quotidiens. Ces résultats ont permis de construire la courbe dressée page 71.

Les enseignements à tirer d'une semblable expérience sont multiples :

1° La courbe générale de l'azote total éliminé confirme, en les précisant avec une grande netteté, certaines données précédemment indiquées par les auteurs qui ont étudié les échanges au cours du jeûne.

C'est ainsi que nous retrouvons :

a) La période initiale de consommation d'albumine flottante (du 21 janvier au 1^{er} février) :

Moyenne azote total quotid. : 4 gr. 16.

b) La période d'économie azotée stricte. Cette épargne est d'abord réalisée par le glycogène, puis par les graisses. Cette période correspond au maximum de résistance de l'organisme. Elle s'étend du 2 février au 7 mars :

Moyenne azote total quotidien 1 gr. 26

c) La période d'augmentation d'élimination azotée, de gaspillage azoté. C'est le moment où, les réserves épuisées, l'organisme s'attaque comme dernière ressource à ses propres substances azotées tissulaires. Cette période, dite *pré-mortelle*, va jusqu'au jour de la mort et s'étend du 8 mars au 15 :

Moyenne azote total quotidien 3.03

On pourrait encore décomposer le temps de l'épreuve en un certain nombre de périodes intermédiaires dont l'examen apporte plus d'un enseignement. C'est ainsi que la première fraction de la période b) donne une moyenne d'élimination azotée notablement plus élevée que la deuxième. Cela montre que l'organisme, d'abord

gaspilleur de ses réserves, les économise de plus en plus, et règle de mieux en mieux ses besoins jusqu'à l'extrême minimum.

2° La considération du poids est d'un grand intérêt et confirme en les renforçant, les précédentes conclusions. On voit, en effet, que pendant la première période, la perte de poids est de 2 k. 900

Pendant la 2^e 4 k. 400

Pendant la 3^e 0 k. 950

soit, en perte quotidienne moyenne :

1^{re} période 241 gr.

2^e période 129 gr. 4

3^e période 111 gr. 7

Donc, pendant la 1^{re} période, il se produit un gaspillage de toutes les réserves indistinctement. La 2^e période est une période de régulation complète et de dépense minima de l'organisme. La 3^e période correspond au moment où, les réserves étant épuisées, l'organisme est obligé de s'attaquer à ses albumines constitutives, ce qui se chiffre peu en poids, mais conduit rapidement à la cachexie et à la mort.

La considération du rapport: Az. Total/ Perte de poids illustre ces faits d'une façon saisissante :

Pour la période n° 1, le rapport susdit = 0,95. Il est très bas et indique que la perte relative en éléments azotés est très faible.

Pour la période n° 2, le rapport = 1,11. La perte relative en éléments azotés reste aussi faible, mais la régulation générale s'effectuant mieux, le rapport remonte légèrement.

Pour la période n° 3, le rapport=3,5. Ce brusque saut montre que la consommation change complètement de nature. L'animal consomme son propre tissu albuminoïde. Nous en avons fait la preuve expérimentale directe. Nous avons, en effet, prélevé à l'autopsie de l'animal, dont le corps ne contenait plus trace de réserve graisseuse et dont le sang ne coulait pas, (on n'a pu obtenir une goutte de sang), un fragment de muscle maigre que nous avons soumis à l'analyse. On a ainsi obtenu :

Azote total du muscle 3.52 0/0 c.

Cette proportion correspond exactement au rapport sus-indiqué.

3° La courbe de l'azote uréique est également intéressante à examiner. Elle montre, notamment, que pendant la période de *pré-régulation au début du jeûne*, la formation d'urée est maxima et minima la formation des autres produits du déchet azoté. Aussitôt, au contraire, que l'organisme se règle, la proportion d'urée

s'abaisse. Nous verrons, par la suite, que cette diminution n'est pas nécessairement au profit de l'élimination ammoniacale.

Enfin la proportion d'urée faiblit considérablement dans la période pré-mortelle.

Ces résultats sont illustrés par la considération du rapport azoturique dans ces diverses périodes :

	Rapport azoturique moyen
Période anté-jéjunatoire	91,1 p. c.
1 ^{re} période du jeûne	93,7 p. c.
2 ^e — —	80,7 p. c.
3 ^e — —	55,1 p. c.

4^o Au point de vue qui nous intéresse spécialement et pour l'éclaircissement duquel nous avons primitivement entrepris l'expérience, à savoir l'élimination ammoniacale, nous donnons également des résultats intéressants à souligner.

a) L'élimination quotidienne d'ammoniaque, pendant la période précédant le jeûne, a été de 0 gr. 6 en moyenne, ce qui est en rapport avec l'alimentation donnée pendant ce laps. Le rapport de l'azote de l'ammoniaque à l'azote uréique dans cette période

$$\frac{\text{Az}(\text{AzH}^3)}{\text{Az tot.}} = 4 \text{ 0/0.}$$

b) Pendant le jeûne, au milieu de la période de régulation, l'élimination d'ammoniaque s'abaisse considérablement, en relation avec l'abaissement azoté qu'elle suit assez fidèlement jour à jour.

La moyenne d'élimination d'ammoniaque pendant cette période est de 0 gr. 163
et le rapport :

$$\frac{\text{Az}(\text{AzH}^3)}{\text{Az tot.}} = 8.4 \text{ 0/0.}$$

La proportion d'azote éliminé sous forme d'ammoniaque augmente donc déjà de plus du double dans cette période du jeûne.

c) Enfin, dans la période pré-mortelle, l'augmentation devient bien plus considérable encore.

La moyenne d'élimination d'ammoniaque est de 0 gr. 40
et le rapport monte à :

$$\frac{\text{Az}(\text{AzH}^3)}{\text{Az tot.}} = 13.21 \text{ 0/0.}$$

Il paraît donc certain qu'en même temps que la fraction d'azote uréique diminue, au cours du jeûne, la fraction d'azote ammonia-

cal augmente. La formation d'ammoniaque n'est donc pas seulement proportionnelle à la quantité totale d'azote métabolisé. Elle devient, de plus en plus, à mesure que l'organisme consomme ses albumines tissulaires, une forme de transformation de choix (1).

S'il était permis de faire une hypothèse reposant sur ces faits expérimentaux, on serait tenté de poser, en conclusion, que la forme « ammoniaque » est, pour l'azote albuminoïde, indicatrice d'une transformation *plus complète* que ne l'est la forme urée elle-même.

En un mot, l'ammoniaque apparaîtrait comme postérieure à l'urée dans le temps, vis-à-vis de sa formation dans l'organisme. Elle serait, en même temps, la forme de choix, indiquant que l'organisme a transformé d'une façon ultime l'azote albuminoïde.

Ces constatations, en tout cas, sont bien nettement défavorables à l'hypothèse du passage préalable de tout l'azote albuminoïde dans l'organisme à l'état d'ammoniaque, état transitoire et devant aboutir nécessairement à l'urée.

Concernant le mal fondé de cette hypothèse, c'est une preuve expérimentale directe à ajouter au faisceau de celles que nous nous sommes efforcés de réunir dans ce travail.

Si, en effet, nous adoptions provisoirement la manière de voir de Nencki, Zaleski, Salaskine, déjà exposée au début de ce chapitre, nous devrions constater que, pendant une certaine période du jeûne, tout au moins, l'animal se défend contre l'intoxication ammoniacale croissante (prouvée par l'analyse des organes) par un accroissement dans la formation et l'élimination de l'urée, dont le mécanisme de formation jouerait un rôle dépurateur.

Il n'en est rien, comme nous l'avons constaté.

(1) On trouve dans les chiffres de Spiro, qui s'est livré à de longues recherches en série dans son beau mémoire sur le rapport du carbone à l'azote urinaire (*Beit Ch. Phys. et Path.* 10, p. 227), une confirmation intéressante de nos constatations.

C'est ainsi que, pour une série d'alimentation à la viande, il trouve une moyenne d'élimination ammoniacale égale à 0^{gr},50 quotidiens. Dans le jeûne cette moyenne s'abaisse à 0^{gr},36, en rapport avec l'abaissement de l'azote total. Mais comme d'un autre côté, pour les mêmes périodes, il a calculé le rapport de l'azote uréique à l'azote total, on constate que ce rapport diminue considérablement dans le jeûne: de 90,8 0/0 à 78,6 0/0, conformément à ce que nous avons observé. Il en résulte que le rapport de l'ammoniaque à l'urée s'est considérablement élevé dans les expériences de Spiro en cas de jeûne. C'est la conclusion que nous avons posée nous-même. Spiro conclut d'ailleurs que la forme ammoniacale d'élimination azotée est une forme normale au même titre que la forme uréique, à ce point que, pour ses expériences ultérieures, il additionne d'une part l'azote ammoniacal à l'azote uréique pour retrancher cette somme de l'azote total et considérer l'excédent comme formé d'une fraction d'azote spéciale dite « disoxydable ».

Enfin, lorsque l'organisme, devenu impuissant à lutter, vers les dernières périodes du jeûne, ne formerait plus d'urée, il devrait se produire, chez l'animal, les manifestations de l'intoxication ammoniacale, avec vomissements, diarrhées et convulsions. Il n'en a rien été dans nos expériences ; même aux dernières heures du jeûne, les trois animaux dont nous avons étudié la mort par ce processus n'ont manifesté aucune tendance à la diarrhée. Quant aux convulsions, on peut constater qu'il s'en est produit, mais ce n'est qu'aux dernières minutes pré-mortelles que nous avons pu voir nos chiens esquisser des mouvements convulsifs, ordinaires dans l'agonie. Nos animaux, dans le jeûne, sont morts bien plutôt de perte de force et d'épuisement *total* de réserves, (ainsi que l'a montré l'autopsie et l'analyse des organes) que d'intoxication ammoniacale.

Élimination des sels ammoniacaux.

En possession des données sur la formation de l'ammoniaque intrinsèque, et sur l'élimination des composés ammoniacaux produits dans l'organisme au cours du jeûne, nous étions en mesure de procéder aux expériences d'élimination provoquée des sels ammoniacaux. Celles-ci, pour nous, présentaient un intérêt capital, à cause de l'importance physiologique des problèmes qu'elles soulèvent et permettent de résoudre en un sens ou l'autre.

Dans notre exposé historique, nous avons montré que, dans l'opinion d'une série d'auteurs, les sels ammoniacaux — à tout le moins ceux qui présentent un radical acide organique — ne s'éliminaient pas régulièrement de l'organisme. Ils y seraient transformés intégralement en urée et c'est sous cette forme chimique qu'on pourrait retrouver leur azote dans les éliminations urinaires.

La série de nos recherches, fournit les éléments pour trancher la question et décider si les sels ammoniacaux ont une élimination totale ou partielle au même état chimique. Au cas où, dans certaines circonstances physiologiques, leur individualité parait ne pas subsister entière dans l'organisme, nos expériences aident à reconnaître la forme chimique en laquelle ils sont transformés.

I. — ÉLIMINATION DES SELS A RADICAUX ACIDES MINÉRAUX.

A. Élimination du chlorhydrate d'ammoniaque.

Nous avons étudié l'élimination du chlorhydrate d'ammoniaque chez deux sujets, pendant le cours de deux longues périodes.

Pour l'un de ces chiens, l'expérience s'est terminée par la mort, et nous avons relaté cette circonstance dans nos recherches sur la toxicité des sels ammoniacaux par ingestion (voir page 65).

1° Chien F. (1907).

Poids 10 kg. 500

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Azote total	Azote uréique	Ammoniaque éliminée
Préliminaire	300 gr. viande	0	»	9.82	0.56
N° 1	Id.	2.11	»	9.83	2.16
N° 2	Id.	0.84	»	12.05	1.33
N° 3	Id.	0			0.60

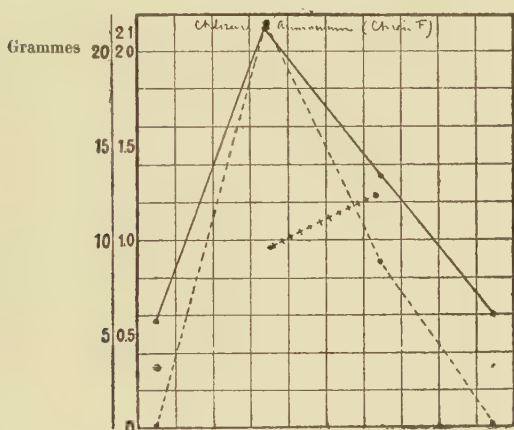


Figure 2. — Chlorhydrate d'ammoniaque (1).

2° Chien B. (Décembre 1908).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée
Préliminaire	300 gr. viande	0	0.66
N° 1 (santé apparente)	Id.	0.75	1.39
N° 2 (mala- die et mort)	Id.	0.75	0.47

(5 jours avant la mort)

(1) Pour ce graphique et les suivants, les traits pleins et pointillés ont les significations suivantes :

----- Ammoniaque ingérée.
 ————— Ammoniaque éliminée.
 -.-.-.-.- Azote total.
 ++++++++ Azote uréique.

1° On constate que chez le chien F, robuste et gros, et resté en bonne santé, même pendant la période n° 1 (fortes ingestions), sauf une diarrhée assez forte, la majeure partie du chlorhydrate d'ammoniaque ingérée a été assimilée, puis éliminée par l'urine.

Le coefficient d'élimination d'ammoniaque de la période n° 1 est, en effet, de 75,80 0/0 pour une ingestion de 2 gr. 11.

Le coefficient d'élimination de la période n° 2 s'élève à 91,6 pour 100 pour une ingestion réduite à 0 gr. 84.

Nous pouvons donc, d'une part, affirmer que l'état de bonne santé du chien, conservé malgré les fortes ingestions de chlorhydrate d'ammoniaque, est due à son élimination d'ammoniaque très élevée.

D'autre part, nous constatons qu'aucune portion, petite ou gran-

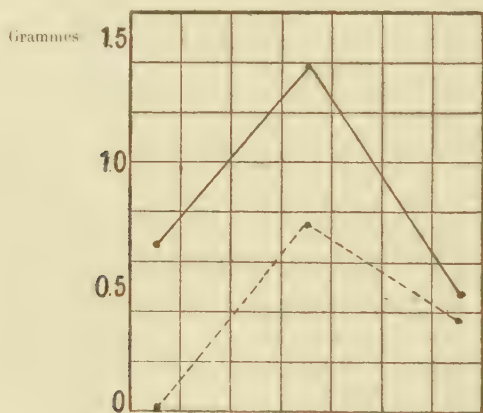


Figure 3. — Chlorure d'ammonium (Chien B).

de, de l'ammoniaque ingérée, n'a été transformée dans l'organisme du chien en urée et éliminé sous cette forme. En effet :

a) La quantité totale d'urée, au lieu de croître, a notablement baissé pendant les fortes ingestions, et ce, grâce à l'état diarrhéique permanent du chien, qui entravait le métabolisme protéolytique intestinal. Cette quantité d'urée a augmenté à nouveau, en vertu d'un mécanisme inverse, lorsqu'a baissé l'ingestion du sel ammoniacal.

b) Le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total, loin de s'élever, a baissé pendant les ingestions de sel ammoniacal, notamment au cours des fortes ingestions.

2° Les résultats de l'expérience n° 2 pratiquée sur le chien B
concordent avec ceux de l'expérience n° 1.

En effet, pendant la période n° 1, marquée par un état de santé apparent, le coefficient d'élimination du sel ammoniacal, chez le chien B, a été presque égal à l'unité, soit: 1 gr. 39 — 0 gr. 66 = 0 gr. 73 = ammoniacque (du chlorhydrate) éliminée : le rapport $0,73/0,75$ = coefficient d'élimination = 97,3 pour 100.

Dans la deuxième période terminée par la mort, l'élimination diminue, et devient nulle, quatre jours avant la mort. Le sel toxique s'accumulant, produit, au bout de deux ou trois jours, les grands accidents qui, en vingt-quatre heures, on déterminé l'issue fatale (vomissements, convulsions cloniques et toniques, coma, mort).

La considération des chiffres respectivement obtenus dans cette expérience, ne permet, pas plus que dans la précédente, de conclure à une transformation, petite ou grande, du sel ammoniacal en urée.

En conclusion, il paraît légitime de dire que les sels ammoniacaux, à radical acide minéral, ne subissent dans l'organisme aucune transformation en urée, et s'éliminent tels quels, par totalité ou partie. De la rapidité et de la perfection de cette élimination, dépendent la rapidité ou le retard avec lesquels apparaissent les phénomènes toxiques habituels dus à l'accumulation des sels ammoniacaux dans l'organisme.

B. Elimination du sulfate d'ammoniaque.

Chien E. (1908).

Poids 11 k. 800			
Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque élimin.
Préliminaire	500 gr. viande	0	0.63
N° 1	—	0.40	1.53

Nous n'avons réalisé qu'une seule expérience d'ingestion de sulfate d'ammoniaque. Cela tient à plusieurs raisons, dont la première est que tous les sels ammoniacaux à radical minéral doivent se comporter d'une façon à peu près identique au point de vue de leur élimination. Or, le chlorhydrate d'ammoniaque, comme type de sel ammoniacal à radical acide, nous est apparu comme plus aisé, à manier, et provoquant chez nos sujets moins de répulsion et de difficulté d'ingestion.

Dans l'expérience que condense le tableau ci-dessus et dont nous

donnons, d'autre part (voir p. XI des pièces justificatives) les résultats jour par jour, l'ingestion du sulfate d'ammoniaque a été intégrale. Pour une raison que nous ne sommes pas en mesure d'expliquer, l'élimination de l'ammoniaque a été sensiblement supérieure à l'ingestion: $1,53 - 0,63 = 0,90$ au lieu de $0,40$. Il y a là, vraisemblablement, un phénomène d'entraînement, que nous avons été à même de constater aussi dans certaines périodes de nos expériences d'ingestion de carbonate d'ammoniaque.

Quoi qu'il en soit de la cause réelle de cette anomalie, les chiffres obtenus contredisent formellement toute transformation en urée du sel ammoniacal introduit. Dans cette conclusion, nous sommes, du reste, d'accord avec la plupart des auteurs récents, qui, implicitement ou explicitement, (dans le cas des voies d'entrée sous-cutanée ou intra-veineuse), reconnaissent que les sels à radicaux minéraux s'éliminent inaltérés par la voie urinaire.

II. — ELIMINATION DES SELS A RADICAUX ACIDES ORGANIQUES.

A. *Elimination du lactate d'ammonium.*

Nous avons étudié l'élimination (et la transformation éventuelle) du lactate d'ammonium chez trois sujets différents.

De même que pour étudier l'élimination des autres sels à radical organique, nous avons, chez chacun de ces sujets, fait ingérer des doses croissantes de lactate d'ammoniaque, en restant toujours au-dessous de la limite de toxicité.

La conduite de l'expérience avait lieu selon un plan uniforme:

1° Dans une période préliminaire, en régime déterminé, on obtenait une moyenne de l'ammoniaque éliminée quotidiennement.

2° On introduisait alors dans l'alimentation une certaine dose de lactate d'ammoniaque, en solution dont on arrosait la viande. La quantité de viande restait identique à celle de la période préliminaire. On obtenait ainsi une nouvelle moyenne d'élimination d'ammoniaque. On augmentait alors l'ingestion, toujours en maintenant le régime uniforme, et on obtenait une nouvelle moyenne. On faisait succéder les périodes jusqu'à ce qu'on arrive à la quantité limite quotidienne du sel, (dans l'espèce du lactate d'ammoniaque), dont on voulait étudier l'élimination. Enfin, une période terminale, toujours en régime uniforme, permettait d'apprécier la décroissance d'élimination de l'ammoniaque dans le retour à l'état normal.

Cette période n'était possible à effectuer que dans le cas où on

laissait revenir l'animal au repos, sans changer la nature de ses ingestions.

On trouvera, aux pièces justificatives, les chiffres obtenus jour par jour dans cette expérience (voir p. I). Nous donnons ci-dessous les *moyennes d'élimination* dans les diverses périodes :

EXPÉRIENCE I. — Chien E (1907). Poids : 10 k. 500.

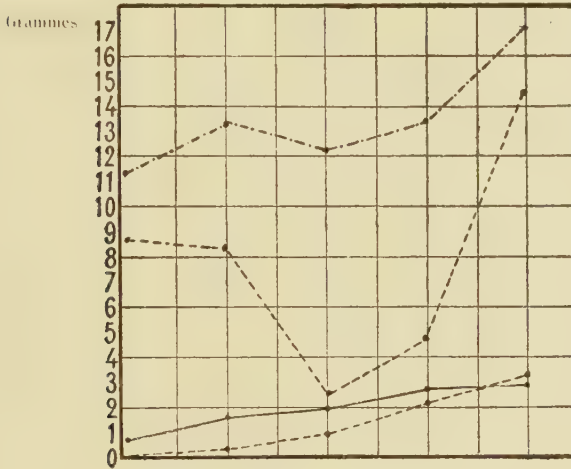


Figure 4. — Lactate d'ammonium (Chien E).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Azote total	Azote uréique	Ammoniaque éliminée	Ammon. élim. p.c.
Préliminaire	300 gr. viande	0	11.41	8.50	0.63	»
N° 1	Id.	0.164	13.06	8.39	1.45	»
N° 2	Id.	0.820	12.33	2.37	1.85	148
N° 3	Id.	2.05	13.17	14.65	2.68	100
N° 4	Id.	3.28	17.00	4.63	1.50	26.5

EXPÉRIENCE II. — Chien n° 3 (juin 1908). Poids : 5 k. 800.

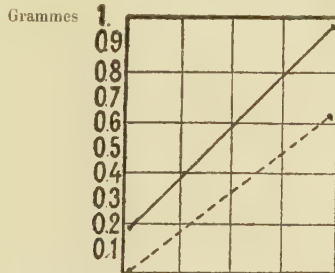


Figure 5. — Lactate d'ammonium (Chien n° 3).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Ammoniaque éliminée p.c.
Préliminaire	300 gr. viande	0	0.18	»
N° 1	Id.	0.62	0.99	103.2 0/0
N° 2	Id.	0	0.35	»

EXPÉRIENCE III. — Chien A (janvier-février 1909).

Poids : 18 kg. 200.

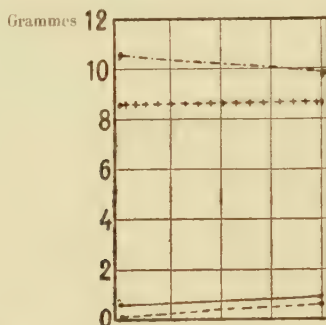


Figure 6. — Lactate d'ammonium (Chien A).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Azote total	Azote uréique	Ammoniaque éliminée	Ammoniaque élim. p.c.
Préliminaire	400 gr. viande	0	10.21	8.48	0.70	»
N° 1	Id.	0.39	9.86	8.74	0.90	51.3 0/0

De ces expériences d'élimination du lactate, on peut tirer diverses conclusions:

1° Dans l'expérience III, type de l'épreuve de précision, dans laquelle les chiffres d'élimination ont été contrôlés jour par jour par quatre méthodes différentes et portent sur un laps de temps considérable, on voit qu'en définitive, plus de 50 0/0 de l'ammoniaque ingérée ont été éliminés sans transformation.

Qu'est-il advenu des 50 autres pour 100? On peut faire, à ce sujet, un certain nombre d'hypothèses. Examinons, en particulier, celle d'après laquelle cette ammoniaque se serait transformée en urée. La comparaison des chiffres absolus d'azote total et d'azote uréique dans les deux périodes, ainsi que les rapports qu'ils présentent entre eux, démontrent catégoriquement la gratuité de cette hypothèse. Ainsi, même en cas de faibles ingestions de lactate ammoniacal, aucune portion d'ammoniaque n'est transformée en urée.

2° Les chiffres de l'expérience n° 2, portant sur des quantités

plus importantes en valeur absolue, nous amènent aux mêmes conclusions négatives vis-à-vis de l'urée. Ici, l'élimination sous forme d'ammoniaque a été à peu près intégrale.

3° Enfin, dans le cas des grosses ingestions (expérience n° 1), on peut constater que l'absorption et l'élimination sous forme inaltérée, ont été à peu près intégrales, sauf dans la dernière période où les quantités de lactate ingéré se rapprochaient sensiblement de la dose toxique. Il est impossible, au reste, de mettre en évidence la moindre transformation de l'ammoniaque du lactate en urée. Au contraire, on observe un phénomène que nous avons fréquemment retrouvé dans le cas des grosses ingestions de sels ammoniacaux, notamment du carbonate d'ammoniaque: la diminution considérable dans la proportion de l'urée éliminée par rapport à l'azote total. En d'autres termes, la valeur absolue de l'urée devient très faible, et le rapport azoturique s'abaisse considérablement jusqu'à tomber aux environs de 25 et 30 0/0. Ce fait résulte d'un trouble dans le métabolisme général des albumines offertes à l'animal; il peut être considéré lui-même comme une manifestation spéciale de toxicité. Cette manifestation biochimique paraît, dans nos expériences, aussi constante que les manifestations physiques et physiologiques proprement dites de la toxicité des sels ammoniacaux, notamment la diarrhée et les convulsions.

B. ELIMINATION DU CARBONATE D'AMMONIAQUE.

C'est en vue d'étudier l'élimination du carbonate d'ammoniaque que nous avons effectué le plus grand nombre de déterminations expérimentales. Les modalités de l'élimination de ce sel paraissent, de toutes, les plus importantes à mettre en lumière, pour la solution des problèmes qui nous intéressent. Comme constitution, c'est lui, en effet, qui se rapproche le plus de l'urée, dont il ne diffère que par un simple degré d'hydratation en plus. C'est donc sur lui qu'a porté tout l'effort des auteurs qui ont voulu édifier la théorie de la transformation intra-organique des sels ammoniacaux en urée.

Nous avons institué, sur ce point, cinq groupes d'expériences de longue durée, effectuées sur cinq sujets différents.

Voici les moyennes obtenues dans chacun de ces groupes d'expériences:

EXPÉRIENCE I. — Chien E (10 juin-11 juillet 1907).
Poids moyen : 11 k. 00.

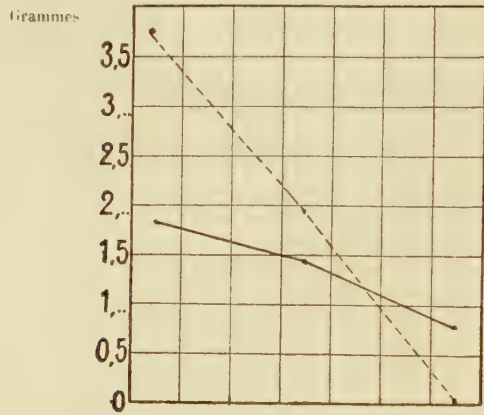


Figure 7. — Carbonate d'ammonium (Chien E).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Ammoniaque éliminée p.c.
Préliminaire	500 gr. viande	0	0.63	»
N° 1	Id.	3.75	1.73	29.3 0/0
N° 2	Id.	1.87	1.45	43.8 0/0

EXPÉRIENCE II. — Chien n° 1 (29 mai-29 juin 1908).
Poids moyen 6 kg. 500.

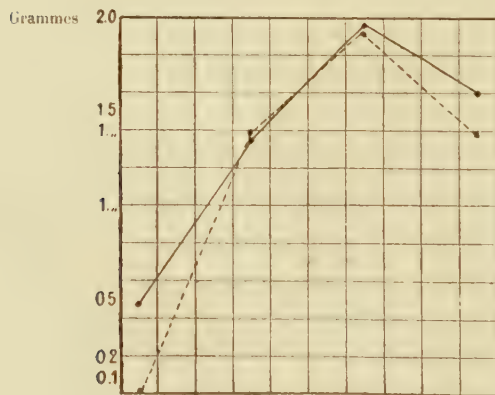


Figure 8. — Carbonate d'ammonium (Chien n° 1).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Ammoniaque éliminée p.c.
Préliminaire	300 gr. viande	0	0.47	»
N° 1	maigre	1.39	1.34	62.60 0/0
N° 2	Id.	1.97	1.93	76.80 0/0
N° 3	Id.	1.36	1.60	83 08 0/0

EXPÉRIENCE III. — Chien A (mai 1908). Poids : 13 kg. 900.

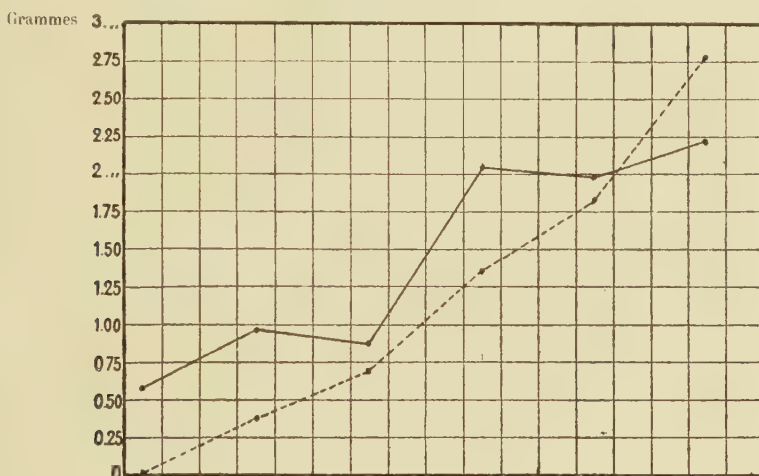


Figure 9. — Carbonate d'ammonium (Chien A). Mai 1908.

Périodes	Régime	Azote totale	Azote urémique	Ammon. ingérée	Ammon. éliminée	Ammoniaque éliminée p.c.
Préliminaire	400 viande	12.74	12.10	0	0.55	»
N° 1	Id.	»	»	0.34	0.95	64.2 0/0
N° 2	Id.	»	»	0.68	0.81	38.2 0/0
N° 3	Id.	»	»	1.36	2.14	116.0 0/0
N° 4	Id.	»	»	1.86	2.04	80.1 0/0
N° 5	Id.	»	»	2.79	2.21	59.5 0/0

EXPÉRIENCE IV. — Chien A (novembre-décembre 1908).

Poids : 18 kg. 900.

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Ammoniaque éliminée p.c.
Préliminaire	400 gr. viande maigre	0	0.57	»
N° 1	»	0.54	1.00	87.0 0/0
N° 2	»	0.90	1.05	53.3 0/0
N° 3	»	1.80	1.40	46.0 0/0
Terminale	»	0	0.60	»



Figure 10. — Carbonate d'ammonium (Chien A). Nov. 1908.

EXPÉRIENCE V. — Chien A (1907). Poids : 15 kg. 400.

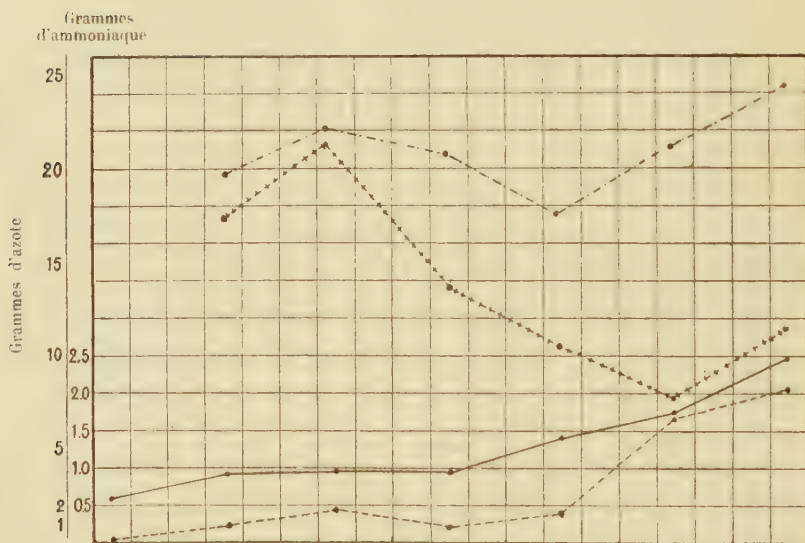


Figure 11. — Carbonate d'ammonium (Chien A). 1906.

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	AzH ³ élim. p.c.
Préliminaire	500 viande	0	0.77	
N° 1	»	1.10	1.15	3406 0/

EXPÉRIENCE VI. — Chien A (janvier-avril 1906). Poids: 16 kg. 500.

Grammes

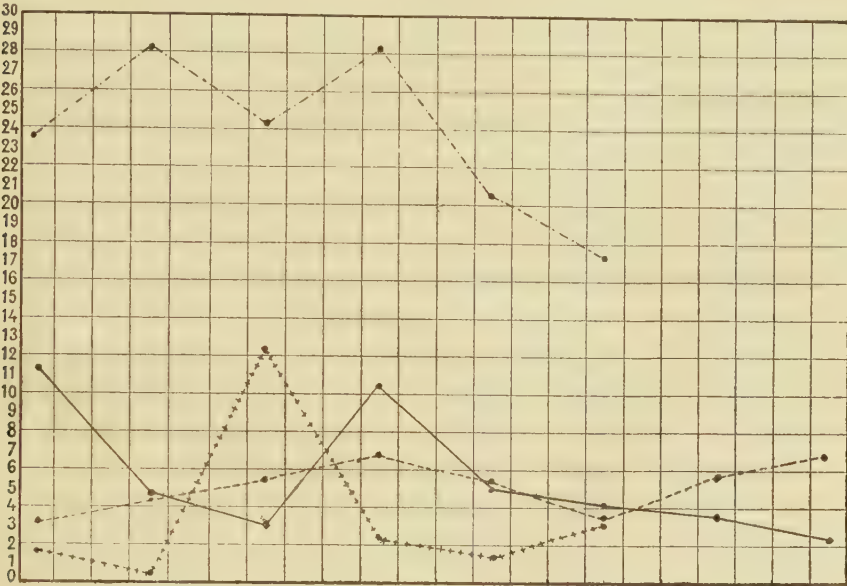


Figure 12. — Carbonate d'ammonium (1906). Chien A.

Périodes	Régime	Azote total	Azote uréique	Ammoniaque ingérée	Ammon. éliminée	Ammon. élimin. p.c.
Viande maigre						
Préliminaire				0	0.70	
N° 1	600 gr.	19.56	17.15	0.189	0.83	68.2
N° 2	Id.	22.14	21.32	0.37	0.95	67.5
N° 3	Id.	20.91	13.60	0.189	0.89	153.0
N° 4	Id.	17.54	9.26	0.284	1.30	211
N° 5	Id.	21.04	7.40	1.71	1.79	63.80
N° 6	Id.	25.28	13.29	2.14	2.48	83.10
N° 7	Id.	23.70	1.49	3.21	11.27	
N° 8	Id.	26.01	0.289	4.28	4.47	
N° 9	Id.	24.38	12.31	5.35	2.76	
N° 10	Id.	28.32	2.17	6.42	10.44	
N° 11	Id.	20.73	1.66	5.10	5.01	
N° 12	Id.	17.86	3.08	3.40	4.15	
N° 13	200 gr.	»	»	5.85	3.08	
N° 14	Id.	»	»	6.80	2.44	
N° 15	100 gr.	8.23	5.61	6.90	0.28	
N° 16	250 gr.	9.40	5.83	3.67	0.58	
N° 17	600 gr.	22.72	17.63	5.5	1.78	
N° 18 termin.	Id.	20	15.25	0	0.67	
N° 19	Id.	21.01	16	1.10	1.14	

*
* *

Dans l'examen des chiffres que nous avons obtenus dans ces diverses séries, il nous paraît qu'il y a lieu, tout d'abord, de distinguer les faibles et les fortes ingestions. En consultant le tableau des pourcentages d'ammoniaque éliminée (vis-à-vis de l'ammoniaque introduite), on constate, en effet, que la proportion éliminée décroît régulièrement avec la grandeur de l'ingestion. La proportion d'ammoniaque métabolisée dans l'organisme du chien, puis éliminée urinairement, est d'autant plus forte, qu'on a offert moins de carbonate ammoniacal au tractus digestif du chien.

Dans la pratique, on observe régulièrement un fait qui permet d'expliquer cette décroissance. En général, lorsqu'on fait monter l'ingestion de sel ammoniacal, au-delà d'une certaine mesure, l'animal est pris de diarrhée, qui persiste et s'implante à l'état chronique. Cette diarrhée diminue l'absorption, et nous avons pu, en effet, retrouver et doser dans les selles diarrhéiques, une proportion assez élevée des sels ammoniacaux offerts à l'ingestion.

Si l'on fait la moyenne des pourcentages d'élimination pour des ingestions ne dépassant pas 1 gr. 40 (expérience n° 6 toujours mise à part), pour la moyenne, pour les pourcentages supérieurs, on trouve :

	Ingestions inférieures à 1 gr. 40 quotid.	Ingestions supérieures à 1 gr. 40 quotid.
Élimination moyenne.....	87.53 0/0	55.9 0/0

La disparition d'une partie de l'ammoniaque ingérée tient donc à un phénomène de défense de l'organisme qui paraît régler par l'expulsion mécanique (diarrhée), l'introduction, dans le milieu intérieur, des sels ammoniacaux.

En outre, les signes analytiques qui permettraient d'attribuer cette disparition de l'ammoniaque à une transformation intra-organique du carbonate ammoniacal en urée, manquent complètement. Bien au contraire, par suite d'un phénomène réactionnel encore inexpliqué, dans certains cas, notamment le cas des très fortes ingestions, le mécanisme de fabrication de l'urée est perverti chez l'animal, et on constate qu'il élimine des quantités extrêmement faibles de ce principe.

L'observation VI, suivie pendant plus de trois mois, nous permet de contrôler expérimentalement la véracité de ces affirmations :

Dans les périodes numéros 1, 2, 3, 4, 5, 6, l'animal s'est comporté comme les autres sujets soumis aux doses faibles ou moyen-

nes. Sa moyenne générale d'élimination s'est élevée, en effet, à : 107,7 0/0 pour l'ensemble de ces périodes.

Dans les mêmes périodes, au point de vue de l'élimination azotée totale et de l'équilibre corporel, on peut constater que l'équilibre azoté s'est maintenu et que l'animal n'a pas varié de poids. La considération de l'azote uréique est particulièrement intéressante, car non seulement sa valeur absolue s'est beaucoup abaissée à mesure que l'ingestion ammoniacale croissait, mais son rapport avec l'azote total a également baissé dans le même temps, et ce, dans des proportions considérables. Par exemple, le rapport azoturique qui était, en moyenne de $17,15/19,56 = 87,6$ 0/0 au début des ingestions (période n° 1), s'est abaissé à 52,5 0/0 pour la période n° 6.

En conclusion, pour les ingestions faibles, le sujet a éliminé la totalité du carbonate ammoniacal ingéré. Il n'y a eu aucune transformation en urée. Par un phénomène réactionnel inexpliqué, la proportion d'urée a tendu à décroître continuellement.

*
* *

Si nous passons maintenant à l'étude des fortes ingestions, nous sommes amenés à constater, sans tenter encore d'explications plausibles, que l'action des sels ammoniacaux paraît avoir bouleversé et modifié radicalement le métabolisme azoté de l'animal. Dans les périodes numéros 7, 8, 9, 10, 11, 12, dont les ingestions ont varié en ammoniacque de 3 gr. 21 à 6 gr. 42, nous constatons que la quasi-totalité de cette ammoniacque a passé dans les urines. (L'animal était resté parfaitement bien portant et sans diarrhée.) Devant la grandeur de ces éliminations, quelque soigneusement vérifié qu'ait été notre manuel opératoire, on pourrait être amené à penser que la technique est en défaut par excès, mais la considération du taux de l'azote total dans ces périodes ne permet pas de s'arrêter à ces hypothèses. Les sels ammoniacaux ont bien réellement passé et ils ont fait croître le taux de l'azote total en conséquence. En effet, pour une ingestion nulle, à régime alimentaire identique à celui de la période 9, le taux d'élimination de l'azote = 19 gr. 5. Dans la période n° 9, avec addition de 5 gr. 35 d'ammoniacque, le taux de l'azote total monte à 24 gr. 38, et à 28 gr. 32 dans la période n° 10 (ingestion de 6 gr. 42 d'ammoniacque).

Or, dans les mêmes périodes, le taux de l'azote uréique s'est abaissé dans des proportions énormes. Du taux initial de 17 gr. 15,

à régime uniforme, il tombe à 1 gr. 49, à 0 gr. 28, à 2 gr. 17 pour la moyenne des périodes 7, 8, 10.

Ces faits opposent un démenti catégorique à l'hypothèse d'une transformation des sels ammoniacaux ingérés en urée. Remarquons, en effet, que si une pareille transformation s'était effectuée, dans la période n° 10, on eût observé une élimination d'azote uréique au moins égale à $17 \text{ gr. } 15 + 6 \text{ gr. } 42 = 23 \text{ gr. } 57$. Or, l'expérimentation a fourni 2 gr. 17 : L'écart observé ici serait donc égal à $23 \text{ gr. } 57 - 2 \text{ gr. } 17 = 21 \text{ gr. } 40$!

Faisons remarquer que cet exemple que nous venons de prendre est loin de constituer une anomalie au cours de ces périodes. Pendant une durée de 20 jours (16 mars-4 avril), le chien a éliminé en effet, quotidiennement, en moyenne générale :

Az. tot. = 23 gr. 50.

Az uréiq. = 3 gr. 49.

Pendant la même période, il absorbait, quotidiennement, en moyenne 4 gr. 81 d'ammoniaque, soit 3 gr. 96 d'azote. Ce supplément d'azote se retrouve dans son urine, car, à régime uniforme, l'azote de son alimentation devait égaler 19 gr. 56. L'excédent éliminé $23 \text{ gr. } 50 - 19 \text{ gr. } 56 = 3 \text{ gr. } 94$, représente à peu près intégralement l'azote ammoniacal. S'il était éliminé sous forme uréique, on eût dû trouver, en azote uréique quotidien : $17 \text{ gr. } 45 + 3 \text{ gr. } 94 = 21 \text{ gr. } 19$, soit en urée : 45 gr. 4.

Or, on a trouvé :

Urée moyenne = 7 gr. 49.

Donc :

1° Le carbonate d'ammoniaque, ingéré chez nos chiens, ne s'est transformé ni pour la totalité, ni pour une faible part en urée;

2° Dans le cas de très fortes ingestions, le régime étant par lui-même déjà surabondant en ressources azotées, et très loin des nécessités réelles de l'animal (c'est-à-dire très éloigné de l'équilibre azoté minimum qu'on pourrait réaliser chez lui), non seulement on n'observe aucune transformation de l'ammoniaque en urée, mais, de plus, le métabolisme azoté est profondément modifié. Cette modification peut se résumer ainsi qu'il suit :

a) Diminution considérable dans la quantité d'urée normalement en rapport avec le régime pratiqué;

b) Élimination du sel ammoniacal sous une forme chimique vraisemblablement non modifiée :

c) Augmentation considérable, de l'azote « complémentaire »,

parfois désigné comme « extractif », et représentant la différence numérique entre l'azote total et la somme des azotes uréique et ammoniacal.

Cet azote qui, normalement, égale tout au plus 2 à 3 grammes quotidiens pour le régime pratiqué, monte à 13 gr. 71 pour l'ensemble des périodes que nous avons envisagées plus haut.

Il est vraisemblable de penser que l'introduction d'aussi fortes quantités d'ammoniaque dans l'économie, produit une épargne de l'albumine, non point assez forte pour empêcher sa dislocation première, assez puissante cependant pour l'empêcher d'être fragmentée en ses déchets ultimes et, notamment, en urée.

Il en résulte l'apparition dans l'urine, de molécules encore assez grosses et assez proches de l'albumine, de nature colloïde, comme Pregl et récemment Pregl et Abderhalden (*Zeit. f. phy.* Ch 41, p. 19) l'ont bien vu. Au nombre de ces molécules, on le sait se trouve l'acide oxyprotéique dont les quantités, comme différents auteurs l'ont indiqué, peuvent s'élever à 10, 12, 15, 20 grammes et même davantage par jour.

Pour des produits de la dislocation protéique plus avancée notamment les acides aminés, qui, si nos hypothèses sont exactes, devraient aussi se rencontrer dans les urines de notre sujet en plus grande quantité qu'à l'ordinaire, on verra plus loin que nous nous sommes livrés à quelques recherches et dosages d'autres urines en utilisant des méthodes récentes. Ces recherches ont renforcée la probabilité de nos hypothèses et confirmé, en tout cas, le trouble assez profond apporté dans le métabolisme azoté de nos sujets.

C. ELIMINATION DU CARBONATE D'AMMONIAQUE EN REGIME INSUFFISANT.

Ayant obtenu, avec des régimes surabondants en matières azotées (600 grammes de viande, alors que 400 grammes étaient suffisants, chez le sujet en expérience, pour maintenir à la fois l'équilibre azoté et l'équilibre de poids), les résultats que nous venons d'exposer, nous avons voulu varier les conditions physiologiques des ingestions de carbonate pour constater s'il n'en résulterait pas des variations nouvelles et concomitantes dans le métabolisme azoté.

Par opposition avec le régime azoté surabondant, nous avons réalisé, chez le même sujet, une alimentation azotée suffisante, puis une alimentation azotée insuffisante (200 grammes de viande), puis très insuffisante (100 grammes de viande), et même quelques jours

de jeûne ammoniacal. Ces périodes ont été suivies d'une période de relèvement azoté rapide (250 grammes de viande); puis d'une nouvelle période de régime surabondant (600 gr. de viande), et enfin d'une période comparative d'ingestion ammoniacale nulle, suivie elle-même d'une nouvelle et dernière période d'ingestion ammoniacale moyenne.

Les résultats obtenus (périodes n° 11 à 19) sont les suivants :

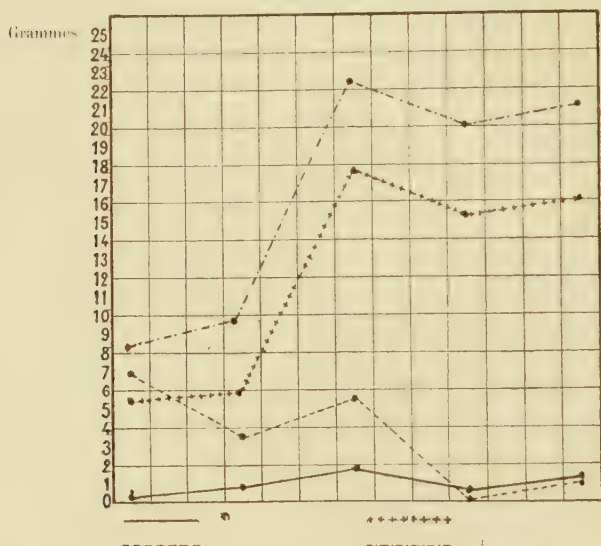


Figure 13. — Carbonate d'ammonium Chien A (1906): Alimentation insuffisante et suffisante.

1° En régime azoté *suffisant*, les résultats continuent à être identiques à ceux que nous avons observés dans les périodes précédentes.

C'est ainsi que, pour la période n° 11, l'élimination azotée due à la viande devrait être égale à 13-14 grammes en moyenne, et la moyenne de l'azote total de cette période s'élève à 20 gr. 73 ; l'azote ammoniacal ingéré étant de 5 gr. 10 :

$$14 \text{ gr.} + 5 \text{ gr. } 10 = 19 \text{ gr. } 10.$$

Ce chiffre se rapproche beaucoup de l'élimination expérimentalement observée. Dans cette même période, l'azote uréique est tombé extrêmement bas : 1 gr. 66 en moyenne. Il en résulte que l'azote

complémentaire, ou extractif, etc... est fort élevé : 14 gr. 07.

Pour la période n° 12, les résultats sont analogues. L'azote ammoniacal est entièrement éliminé, et l'élimination azotée concorde exactement avec l'élimination théorique :

$$14 \text{ gr.} + 4 \text{ gr.} 15 = 18 \text{ gr.} 15.$$

au lieu de 17 g. 86.

L'urée a une légère tendance à se relever : 3 gr. 08 d'azote uréique.

L'azote complémentaire est, par contre, un peu moins élevé : 10 gr. 63.

2° En régime azoté *insuffisant*, les phénomènes changent. Dans les périodes 13 et 14, on voit l'élimination ammoniacale s'abaisser notablement.

Elle n'est plus que de 52,6 0/0 du chiffre d'ingestion, dans la période 13, et de 35,8 0/0 dans la période n° 14.

En régime azoté *très insuffisant*, la tendance s'accroît et on voit l'élimination ammoniacale s'abaisser considérablement. Elle tombe à 0 gr. 287 pour une ingestion de 0 gr. 90 ; par contre, l'azote uréique se relève très près de la normale, et l'azote complémentaire s'abaisse à 2 gr. 62.

L'azote total qui, pour une ingestion de 100 grammes, eût dû tomber à 3 gr. 26, se relève beaucoup par ingestion du carbonate d'ammoniaque, et sa moyenne se fixe près de la moyenne théorique :

$$\text{Calculé : } 3 \text{ gr.} 26 + 5 \text{ gr.} 68 = 8 \text{ gr.} 94.$$

$$\text{Observé : } 8 \text{ gr.} 23.$$

Donc, dans cette période, tout se passe comme si, avec son ammoniaque ingérée, le chien cette fois, fabriquait non point de l'urée, mais une certaine quantité d'azote extractif, comme l'azote aminé.

La période n° 16 présente des particularités du même ordre :

L'azote total théorique étant de 7 gr. 70, on observe une élimination de 9 gr. 40. Or, l'ingestion d'azote ammoniacal est de 3 gr. 02. Si l'élimination était complète, on devait trouver 10 gr. 72. Ce chiffre est peu éloigné de la réalité. Mais l'élimination de l'ammoniaque reste très faible. Tout se passe encore comme si le sel ammoniacal était transformé non en urée, mais en formes d'azote complémentaire, notamment en azote d'acides aminés.

D'autre part, l'urée, dans ces deux périodes, est revenue à un taux à peu près normal, mais elle reste encore notablement infé-

rière à ce qu'elle devrait être : le rapport azoturique de la période n° 15, n'est, en effet, que de 68,1 0/0 et celui de la période n° 10 de : 62,02 0/0.

On n'est donc fondé, à aucun titre, à dire que la quantité d'ammoniaque, disparue sous cet état dans le métabolisme, ait été transformée en urée. Elle a servi, en réalité, de matériel azoté pour une synthèse de corps dont la nature chimique reste encore à déterminer;

3° Aussitôt qu'on fait remonter l'ingestion d'aliments azotés à un taux plus que suffisant, on voit les phénomènes précédents changer assez rapidement et la forme de l'élimination ammoniacale tendre à revenir à son état antérieur.

C'est ainsi que, dans la période n° 17, on voit l'élimination de l'ammoniaque ingérée se refaire sous cette forme chimique pour une proportion de 32,5 0/0, alors que le rapport de l'urée à l'azote total ne dépasse pas 77 0/0.

On constate ici qu'une notable portion du sel ammoniacal ingéré n'a pas passé dans le métabolisme général. L'azote total de l'urine n'est, en effet, que de 22 gr. 72, alors que, si l'absorption était complète, il eût dû, théoriquement, égaler 19 gr. 56 + 5 gr. 5 = 25 gr. 06.

Cette remarque coïncide avec l'observation expérimentale qu'à la suite de ces épreuves multiples de nourriture insuffisante et de quasi-jeûne, accompagnés d'ingestions considérables de sel ammoniacal, notre sujet très fatigué par une perte de poids considérable: 3 kg. 500, a été pris de diarrhée, à tel point, que nous avons cru bon d'interrompre à ce moment nos expériences sur lui.

■
* *

En résumé, dans cette longue expérience d'alimentation insuffisante, nous avons constaté que l'élimination des sels ammoniacaux chez notre sujet a été profondément modifiée. L'évacuation d'ammoniaque se réduit au minimum physiologique; l'excédent n'est nullement employé à faire de l'urée, mais le chien paraît l'utiliser à une synthèse d'azote extractif et, notamment, d'acides aminés.

Dans ces conditions, il ne perd que lentement son poids, car son amaigrissement use surtout ses réserves glycogéniques et grasses. Son équilibre azoté paraît, en effet, à peu près conservé, grâce à l'ammoniaque, qui se comporte nettement comme un agent d'épargne de l'albumine corporelle, dans ces conditions anormales.

D. ELIMINATION DU TARTRATE D'AMMONIUM.

(Chien A. 1907).

Nous avons fait ingérer au chien A, soumis à un régime de viande légèrement surabondant, et en état d'équilibre azoté, une solution de tartrate d'ammoniaque dont on mouillait quotidiennement sa viande. L'ingestion a été intégrale. L'absorption intestinale a été bonne, le chien n'ayant pas présenté de diarrhée pendant l'expérience.

Les résultats moyens sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Chien A (Juillet 1907). Tartrate d'ammoniaque.

Poids: 15 kg. 600.

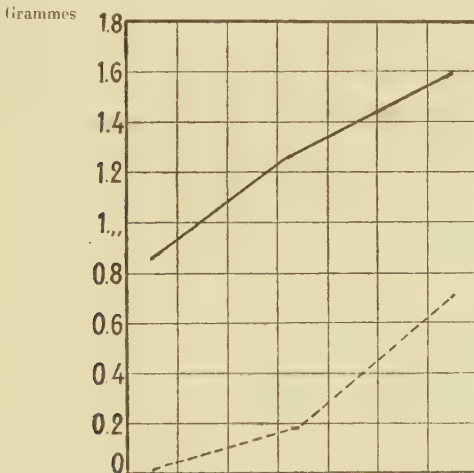


Figure 14. — Tartrate d'ammonium.

Périodes	Régime	Azote total	Azote urémique	AzH ³ ingérée	AzH ³ éliminée
N ^o 1	500 viande	»	13.84	0.18	1.24
N ^o 2	250 viande	»	7.74	0.72	1.61

On peut ainsi constater que pendant la période n° 1, à faible ingestion, l'absorption a été totale et l'élimination s'est faite intégralement en nature.

Nous voyons, en effet, que (l'élimination ammoniacale quotidienne du chien A au régime de 500 gr. de viande, étant connue

par des essais antérieurs, et se fixant aux environs de 0 gr. 80 — 0 gr. 90), le supplément d'élimination ammoniacale constaté ici (0 gr. 35 environ) est capable de couvrir et au delà l'absorption d'ammoniaque.

La conclusion est la même pour la 2^e période, où l'élimination d'ammoniaque alimentaire du chien était réduite à 0 gr. 55 environ. Il reste un supplément d'élimination ammoniacale de 1 gr. 05 environ qui correspond et au delà à l'ammoniaque ingérée.

Nous pouvons donc conclure, que l'ammoniaque du tartrate d'ammoniaque, sel à radical acide organique, s'élimine en nature par la voie urinaire.

Quant à l'azote uréique, son élimination n'a été nullement modifiée par l'ingestion du tartrate, et, on peut, par comparaison avec des régimes analogues pratiqués sur le chien A, reconnaître qu'elle est sensiblement égale aux moyennes déjà trouvées.

E. ELIMINATION DU CARBAMATE D'AMMONIAQUE.

Quoique le carbamate d'ammoniaque ne fasse guère partie des sels usuels d'ammoniaque, il n'en était pas moins, pour les raisons que nous allons exposer, d'un intérêt capital, d'étudier son métabolisme éliminatoire. Aussi, avons-nous, à deux reprises, et pour d'assez longues périodes, entrepris des expériences précises visant l'ingestion de ce sel et son élimination chez le chien.

EXPÉRIENCE I. — Chien F (1907). Poids moyen : 10 kgs.

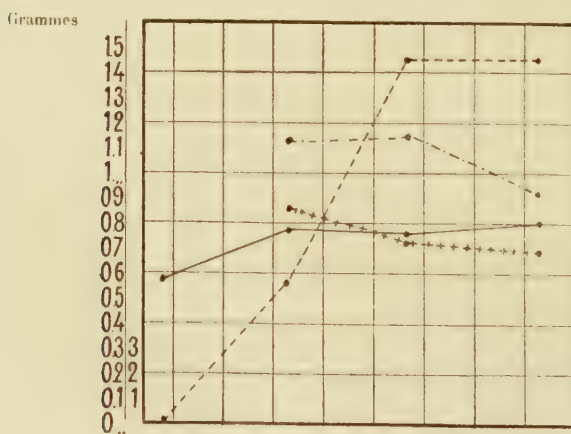


Figure 15. — Carbamate d'ammonium (Chien F).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Azote total	Azote uréique
Préliminaire	300 gr. v. maigre	0	0.56	»	»
N° 1	—	0.58	0.78	11.14	8.53
N° 2	200	1.45	0.75	11.24	7.61
N° 3	—	1.45	0.80	8.95	6.83

Chien G (janvier-février 1909). Poids moyen : 18 kg. 00

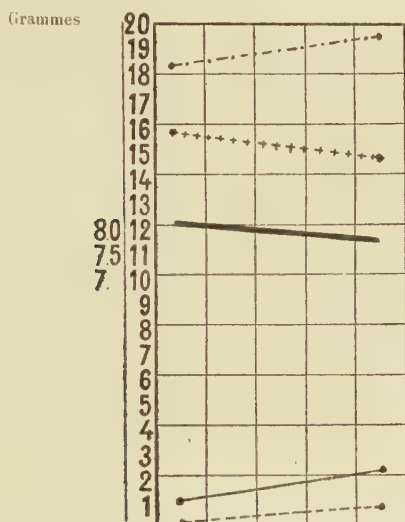
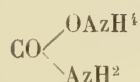


Figure 16. — Carbamate d'ammonium (Chien G).

Périodes	Régime	Ammoniaque ingérée	Ammoniaque éliminée	Azote total	Azote uréique
Préliminaire	600 gr. v. maigre	0	1.43	18.36	15.70
N° 1	—	{ 0.17 0.34	ou 1.71	19.38	14.81

1° Avant de juger les résultats d'une expérience d'élimination du carbamate d'ammoniaque, une question se pose : La formule du carbamate d'ammoniaque est :



On est amené à se demander si c'est seulement le radical métallique (AzH') qui doit se détacher et s'éliminer à l'état d'ammoniaque dosable à la magnésie ou par l'un ou l'ensemble des procédés de dosage que nous avons étudiés d'autre part, ou si, subissant

une transformation dans l'organisme, le reste AzH' s'élimine aussi à l'état d'ammoniaque. Enfin, dans l'acide carbamique le groupement aminé est-il dosable directement lui-même par un des procédés de dosage de l'ammoniaque urinaire ?

Cette dernière hypothèse n'est pas exacte. On n'obtient, que l'ammoniaque métallique en dosant par la magnésie à l'ébullition une solution de carbamate d'ammoniaque.

Le groupement aminé ne se dose pas de cette façon. Dans le passage à travers l'organisme, il en va autrement; l'acide carbamique se transforme de telle sorte que tout son azote devient dosable à la magnésie, comme le montrent les chiffres d'élimination ci-dessus (expériences à faibles ingestions n° 2, et à bilan total rigoureusement établi).

L'expérience n° 1, faite avec des ingestions relativement élevées de carbamate, nous apporte tout d'abord l'enseignement que, contrairement à l'opinion de certains auteurs, le carbamate ne présente pas une toxicité spéciale, et plus élevée que celle des autres sels ammoniacaux, à teneur correspondante en ammoniaque.

Elle nous montre également que l'organisme, parallèlement à ce qu'il fait pour d'autres sels ammoniacaux, réagit contre les fortes ingestions par des phénomènes de diarrhée persistante qui expulsent l'excès du sel présenté à l'ingestion, et diminuent l'absorption :

C'est ainsi que dans l'expérience n° 1, l'absorption ammoniacale de la période n° 1 = 38.0 0/0 pour une ingestion peu élevée.

Dans la période n° 2 cette absorption = 13.1 0/0 pour une ingestion beaucoup plus élevée.

Dans la période n° 3 cette absorption = 16.5 0/0. Elle est sensiblement de même grandeur que dans la période n° 2.

Quant au sort des petites quantités d'ammoniaque ainsi introduites, il est aisé de constater, par l'étude du bilan azoté, qu'il n'y a eu, partiellement ni totalement, aucune transformation en urée. La quantité d'urée a été, au contraire, en diminuant d'une façon notable en valeur absolue, de la première à la deuxième période notamment, où les éliminations azotées totales ont été sensiblement égales. Il en résulte que le rapport azoturique a été également en diminuant.

Instruit par les enseignements de la première série d'ingestions, notre seconde série, faite avec des ingestions beaucoup plus faibles, permet de tirer des conclusions d'une précision plus grande encore, sur le sort de l'ammoniaque carbamique dans l'organisme.

Cette expérience s'est divisée en deux grandes périodes :

L'une préparatoire, l'autre comportant une ingestion de 0 gr. 17 d'ammoniaque carbamique, soit au total, 0 gr. 34 d'azote ammoniacal dérivé de l'acide carbamique.

On voit, par les résultats expérimentaux, que, dans l'organisme, la libération de l'ammoniaque a été totale. C'est ainsi que l'ammoniaque éliminée en excès dans la 2^e période est de 0 gr. 78, soit 82.4 0/0 du total ingéré (sous forme d'acide carbamique et du radical ammonium qui lui est lié).

Ceci montre déjà que, dans l'ingestion du carbamate, il ne se produit, comme la première expérience l'a déjà montré, aucune transformation sensible en urée, puisqu'on observe à peu près intégralement l'élimination de la quantité d'ammoniaque ingérée. La preuve directe de ce fait nous est apportée par la considération des bilans azotés totaux de notre deuxième expérience.

Alors que l'azote total a crû légèrement de la période 1 à la période 2, dépassant même l'ingestion ammoniacale carbamique totale, l'azote uréique a décrû, au contraire, d'une façon importante, près d'un gramme, alors que les conditions de régime étaient, d'autre part, identiques.

Il en résulte que le rapport azoturique s'est notablement abaissé dans la deuxième période, montrant ainsi qu'il y avait, à la fois, diminution absolue et diminution relative dans l'élimination uréique.

Nous avons, d'autre part, pour montrer que l'élimination ammoniacale exagérée n'est pas due au hasard, un moyen direct d'appréciation.

Si, dans chacune des périodes des deux expériences d'élimination nous prenons le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total, nous pouvons constater directement toute augmentation dans l'élimination relative de l'ammoniaque.

Nous donnons ci-dessus un tableau d'ensemble des données, rapport azoturique et rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total, concernant ces deux expériences :

EXPÉRIENCE I :

Périodes	Rapport azoturique	Rapport $\frac{Az(AzH^3)}{Az\ Tot.}$
Préliminaire	»	5.09 0/0
N ^o 1	76.5 0/0	7.0 0/0
N ^o 2	67.6 0/0	6.80 0/0
N ^o 3	76.3 0/0	9.04 0/0

EXPÉRIENCE II :

Periodes	Rapport azoturique	Rapport $\frac{\text{Az}(\text{AzH}^3)}{\text{Az. Tot.}}$
Préliminaire	80.06 0/0	8.41 0/0
N° 1	76.40 0/0	9.20 0/0

En conclusion : ces expériences montrent que tout le carbamate d'ammoniaque absorbé, y compris le noyau aminé, subit le métabolisme ammoniacal et s'élimine sous cette forme dans l'organisme. Aussitôt que les ingestions s'élèvent, une fraction de plus en plus forte du sel carbamique échappe à l'absorption par le mécanisme de la diarrhée. Il n'y a aucune transformation d'azote carbamique en azote uréique. La proportion d'urée diminue au contraire notablement, ainsi que nous l'avons constaté pour tous les autres sels ammoniacaux. Enfin la proportion de l'azote ammoniacal à l'azote total s'élève fortement.

CHAPITRE IV

Ammoniaques et acides aminés.

Le métabolisme des acides aminés est intimement lié dans son histoire à celui de l'urée et, par là même, à celui des sels ammoniacaux.

En effet, Schulzen et Nencki, en 1872, (*Zeit. f. Biol.* 8) avaient remarqué que, par addition de glycocolle à la nourriture d'un chien, on obtenait un supplément d'urée.

Salkowski, (*Zeit. f. phy.* Ch. 4, p. 54), nourrit des animaux avec du glycocolle, de la sarcosine, de l'alanine et de la cystine. Glycocolle et alanine produisent chez le chien et le lapin de grosses quantités d'urée; une petite proportion s'élimine inaltérée.

Quant à la sarcosine et à la taurine, elles étaient en partie oxydées à l'état d'urée, en partie combinées avec l'urée à l'état d'acides uramidés.

v. Knieriem (*Zeit. f. Biol.* 10, p. 263), a étudié l'ingestion d'acide asparagique. Il donna à un chien, en 24 heures, jusqu'à 24 gr. 8 d'acide asparagique et retrouva celui-ci inaltéré dans les urines.

Boas, en introduisant des acides aminés aromatique (tyrosine) chez l'homme, et Baumann faisant de même chez le chien, augmentèrent dans l'urine, le phénol, l'acide hippurique et les acides éther-sulfuriques (sulfo-conjugués).

Schotters obtint des résultats identiques avec l'acide phényl-amino-propionique.

Quant à la cystine introduite *per os*, on ne peut la retrouver en nature dans l'urine; on retrouve seulement une augmentation de soufre.

Au laboratoire de Fischer, Abdelhalden et Schiltenkalm (*Zeit. f. phy.* Ch. 1907), ont fait des injections sous-cutanées d'acides aminés ou les ont mélangés avec la nourriture. Ils n'ont pu en retrouver que de faibles traces.

Krüger et Schmied (*Zeit. f. phy.* Ch. 39), ont trouvé que l'apport de glycocolle à la nourriture du chien augmente les acides aminés éliminés, quoique l'augmentation ne soit pas proportionnelle à l'introduction du glycocolle. Ces auteurs ont établi que, dans les conditions normales, l'azote urinaire aminé représente de 2,5 à 6 0/0 de l'azote total.

Stolte a reconnu que les acides mono-aminés aromatiques (tyrosine et phényl-alanine) ne produisent aucune augmentation appréciable d'urée.

Les acides mono-aminés produisant augmentation appréciable de l'urée sont : l'alanine, les acides asparagique et glutamique, le glyocolle, et apparemment la leucine. Ils ne sont décelables en nature dans l'urine qu'après injection en grande quantité.

Quant à la proportion d'azote aminé usuelle, elle est, d'après Landau (*D. Zeit. f. Kl. med.* 79, p. 417), pour une diète d'œufs et lait, égale à 2.89 0/0 de l'azote total. La proportion des aminés, est, du reste, fort variable avec la nature de l'albumine : elle est minima dans l'alimentation au lait, maxima dans l'alimentation carnée.

Linser et Schmidt ont trouvé 2.12 0/0 d'azote aminé pour une alimentation mixte, et des oscillations entre 1.55 et 3.05 0/0 pour des alimentations diverses.

*
* *

Ce résumé bibliographique permet de se rendre compte de l'étroitesse des liens qui unissent la question de l'urée à celle des acides amidés et, par contre-coup, à celle des composés ammoniacaux, envisagés, dans leur métabolisme intra-organique.

On comprend pourquoi nous nous sommes posé la question de savoir si l'ingestion en grosses quantités de sels ammoniacaux, qui modifie radicalement l'élimination de l'urée en la réduisant, n'agirait pas réciproquement sur l'élimination des acides aminés, soit en la troublant à son tour, soit, au contraire, en la favorisant.

D'après les considérations historiques que nous venons de résumer, c'est cette deuxième hypothèse qui, *a priori*, semblait de beaucoup la plus plausible.

Les déterminations suivantes vont contribuer à nous montrer jusqu'à quel point elle paraît réalisée.

I. — Dosage des acides aminés.

Pour nous rendre compte des modifications apportées par nos expériences d'ingestion de sels ammoniacaux à l'élimination des acides aminés, dans le sens soit de diminution, soit d'augmentation, nous avons effectué quelques dosages d'acides aminés, par la méthode de Krüger et Schmid (*Zeitsch. f. phys. Chem.*, t. 31, p. 556).

Cette méthode est basée, en principe, sur la remarque que, par traitement de l'urine au moyen du mélange acide chlorhydrique + acide phosphotungstique, les acides aminés ne précipitent pas. Le réactif précédent éliminant tous les composés azotés autres, sauf l'urée, notamment les corps protéiques, la créatinine, les pigments colorés, il reste dans le filtrat, après séparation, du précipité, les acides amidés et l'urée. Si on dose alors l'azote de ce filtrat et, d'autre par, l'azote uréique à la façon ordinaire, en soustrayant le second du premier, on obtient par différence l'azote des acides amidés.

*
* *

D'autre part, Fischer et Bergell, ont indiqué, il y a quelques années, un nouveau procédé pour la séparation des acides aminés en nature, de l'urine.

On utilise comme réactif le sulfochlorure de β -naphtaline, qui a la propriété de donner des composés peu solubles, bien caractéristiques, avec les aminés, les oxyaminés et les composés du type glycyl-glycine.

Voici, en résumé, comment opère Fischer : 500 cc. urine sont mélangés avec 4 cc. de solution de soude normale et agités ensuite continuellement pendant six ou huit heures avec une solution éthérée de 4 grammes de β -naphtaline-sulfochlorure. A chaque demi-heure d'intervalle, on ajoute 3 cc. de soude normale. Après séparation de la solution éthérée, la solution aqueuse est saturée d'acide chlorhydrique. Il se produit un précipité formé des combinaisons aminées. On filtre et on recristallise dans l'alcool à chaud.

Dans les dosages que nous donnons ci-dessous, nous avons utilisé la méthode précédente modifiée par Ignatowsky. La marche de l'opération est, en principe, la suivante :

1° On précipite 500 cc. urine par le sous-acétate de plomb. On élimine l'excès de plomb par précipitation au moyen de l'hydrogène sulfuré. L'excès de ce dernier est chassé en chauffant légèrement.

L'urine acidulée est ensuite agitée trois heures avec l'éther (2 parties urine p. 1 part. éther), puis on sépare l'éther par décantation.

A l'urine ainsi traitée préalablement, on ajoute 2 grammes de sulfochlorure de β -naphtaline en solution dans l'éther à 10 0/0. Le mélange est rendu légèrement alcalin et agité pendant 9 heures. Dans le courant de ce temps, toutes les trois heures, on ajoute

1 gramme du réactif en solution étherée, jusqu'à ce que la réaction alcaline du mélange reste persistante. Après 9 heures, l'éther est séparé par décantation. La solution obtenue est filtrée et saturée par l'acide chlorhydrique. Les acides aminés sont contenus dans le précipité obtenu sous forme d'un fort trouble. La solution prend une coloration blanchâtre et parfois laiteuse.

Pour isoler les composés, on ajoute à la solution égale portion d'éther et on agite le mélange pendant trois heures.

Tout le précipité contenu dans l'urine acide se redissout dans l'éther, et l'urine redevient claire.

Dans l'éther se trouvent alors uniquement les acides sulfo-aminés et partiellement les produits de décomposition du sulfochlorure de naphthaline.

On introduit la solution étherée dans un ballon et on évapore l'éther. Le résidu est repris par petites portions avec de l'alcool à 15-20 0/0. La solution trouble est chauffée jusqu'à limpidité et filtrée à chaud. On laisse cristalliser par refroidissement et évaporation.

Si on veut caractériser l'individualité des acides aminés ainsi isolés, on peut alors recourir à la méthode d'éthérification de Fischer: la solution des acides aminés dans 10 fois leur volume d'alcool est saturée par l'acide chlorhydrique gazeux sans refroidir.

L'éther éthylique se sépare par introduction de la solution alcoolique dans l'eau froide, sous forme de masse fusible cristallisant rapidement au froid.

Ces éthers cristallisent facilement et ont des points de fusion bien nets qui permettent leur identification.

Urine du chien A.

Le chien A, soumis aux ingestions de carbonate d'ammoniaque, d'abord avec nourriture surabondante (600 grammes de viande), puis insuffisante (200 grammes et 100 grammes de viande), puis ramené progressivement à 600 gr. de viande et 5 gr. 5 d'ammoniaque quotidienne, devait, d'après nos prévisions, éliminer des quantités d'acides aminés supérieures à la normale, puisque nous avions pu observer des périodes, où l'urée tombait à un chiffre extrêmement bas, alors que le taux de l'élimination azotée était fort élevé, sans que la proportion d'ammoniaque éliminée pût combler l'écart.

Voici les résultats de quelques dosages d'acides aminés pratiqués sur l'urine de ce chien, suivant la méthode décrite ci-dessus :

Alimentation	Jours	Azote total	Az. uréique + amidé	Azote uréique	Azote ammoniacal	Azote amidé	Azote amid. p.c. de l'Az. Tot.
600 gr. v.	4 juin 1906	24.35	22.04	20.56	1.61	1.48	6.07
Id.	5 —	21.52	20.04	17.05	1.66	2.99	13.90
Id.	6 —	26.25	23.76	20.02	1.70	3.74	14.29
200 gr. v.	4 mai 1906	8.50	5.11	4.01	2.80	1.10	12.94

D'autre part, nous avons dosé, le 13 avril 1906, les acides aminés en poids dans les urines de 24 heures de ce chien, d'après la méthode de Fischer et Bergell. On a ainsi obtenu, au total, un poids de 3 gr. 2 de précipité, dont l'individualité chimique n'a pas été déterminée.

Urine du chien E.

Nous avons dosé les acides aminés dans l'urine du chien E, le 10 juin 1906, alors qu'il était soumis à une ingestion de lactate d'ammoniaque de 3 gr. 28 par jour. Le résultat a été le suivant :

Alimentation	Jours	Azote uréique + amidé	Azote uréique	Azote total	Azote amidé	Az. amid. p.c. de l'Az. Tot.
300 gr. v.	10 juin 1906	18.87	11.82	19.42	7.05	36.3

La veille de ce jour nous avons pratiqué sur l'urine de ce chien, une extraction des acides amidés par le procédé Fischer et Bergell en poids que nous avons succinctement décrit ci-dessus. Nous avons obtenu, au total, un poids P=2 gr. 5 de précipité pour les 24 heures. Nous n'avons pas recherché la nature de ces acides amidés par le procédé ultérieur de séparation.

Urine du chien F.

Nous avons également dosé les acides aminés chez le chien F pendant une période d'ingestion élevée de chlorhydrate d'ammoniaque qui provoquait chez lui des phénomènes de diarrhée chronique. Le résultat est consigné dans le tableau suivant :

Alimentation	Jours	Azote uréique + azote amidé	Azote uréique	Azote total	Azote amidé	Az. amid. p.c. de l'azote total
300 gr. v.	13 juin 1906	15.46	13.49	15.98	1.97	12.32

*
* * *

On voit, d'après les quelques résultats que nous avons obtenus dans cet ordre d'idées, combien il eût été intéressant d'étendre ces investigations sur une plus longue échelle. Malheureusement, ces dosages et extractions d'acides amidés sont des opérations

d'une technique extrêmement délicate, qu'il ne nous était pas possible de poursuivre parallèlement avec nos autres dosages. Mais nous nous réservons de reprendre ultérieurement ces recherches.

Nous pouvons noter, en effet, à la suite de ces résultats, que l'ingestion de sels ammoniacaux paraît favoriser, à un haut point, l'élimination de l'azote sous forme amidée. C'est la démonstration directe du fait dont nous avons déjà obtenu une preuve indirecte par la mesure de l'azote uréique, qui, par sa défécation de l'azote total, et déduction préalablement faite de l'azote ammoniacal, laissait une large part aux autres formes d'azote appelées imprécisément « extractives ».

L'augmentation de ce soi-disant « extractif », parallèlement à l'ingestion de sels ammoniacaux et à la diminution d'urée, consiste donc en azote d'acides amidés. La valeur de cette augmentation paraît très notable d'après nos résultats.

On admet, en effet, généralement, que la proportion de l'azote amidé, vis-à-vis de l'azote total, dans une urine normale, ne dépasse pas 4 à 5 0/0. Or, nos chiffres, varient, en moyenne, de 13 à 15 0/0, et s'élèvent, dans certains cas, à la valeur exceptionnelle de 36,3 0/0.

Il ne paraît pas douteux, au surplus, que si nous avons pu procéder aux mêmes dosages, sur les urines correspondant à certains jours, où les éliminations d'urée furent exceptionnellement basses, on serait arrivé, pour l'azote aminé, à une proportion plus élevée encore.

On est donc en droit de dire, que l'un des facteurs les plus importants du métabolisme ammoniacal, paraît être l'élimination d'azote aminé en quantité exagérée. Quant à la question de savoir quel est l'origine exacte de cet azote aminé, elle reste entière. Il nous paraît cependant vraisemblable de penser que l'azote aminé se forme aux dépens de l'azote uréique. En pratique, il nous a paru varier en sens inverse de ce dernier. De plus, dans le métabolisme albuminoïde intra-organique, les acides amidés, au moins certains d'entre eux, paraissent constituer une forme de transition entre les peptides et l'urée. C'est ainsi que, *in vitro*, on a reconnu qu'un acide diamidé, l'arginine, était susceptible, par hydrolyse fermentative ou acide, de fournir de l'urée. Nos suppositions doivent, au reste, s'arrêter là. La question de la formation de l'urée intra-organique, dans ses rapports avec l'albumine et ses générateurs directs, reste l'une des plus obscures et des plus controversées de la physiologie digestive.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

1° Chez le chien, la toxicité par ingestion des sels ammoniacaux est différente de la toxicité par voie d'injection veineuse ou sous-cutanée. Elle est sensiblement du même ordre de grandeur que ces dernières, quand on fait ingérer des sels ammoniacaux à radical acide minéral, comme le sulfate ou le chlôrhhydrate d'ammoniaque. Elle est proportionnelle à la quantité d'ammoniaque ingérée par unité de poids corporel. Cependant, le coefficient de résistance individuel de l'animal intervient, et on observe, selon les sujets, de notables différences dans l'action toxique de doses égales rapportées à l'unité de masse. Ce résultat paraît tenir, au moins partiellement, à un processus constant de défense chez l'animal, qui, par la voie intestinale, provoque l'expulsion de l'excès de sels ammoniacaux ingérés et régularise l'absorption. Ce mécanisme de défense utilise le phénomène physiologique de la diarrhée.

2° La toxicité des sels ammoniacaux à radical acide organique suit une loi différente des précédentes:

a) Les effets de toxicité ne sont plus proportionnels à la quantité d'ammoniaque contenue dans la molécule saline.

b) La toxicité pour certains de ces sels, comme le carbonate et la lactate d'ammoniaque, paraît extrêmement faible.

c) L'animal se défend encore contre les fortes ingestions par le phénomène de la diarrhée. On peut administrer des doses massives de carbonate d'ammoniaque dépassant 4 à 5 fois les doses considérées comme mortelles en injection, sans que l'animal en éprouve d'inconvénients sensibles, au point de vue de l'état général.

3° L'élimination des sels ammoniacaux ingérés chez le chien s'effectue régulièrement au prorata de l'absorption. L'augmentation dans l'élimination ammoniacale paraît aller de pair, non pas avec l'ingestion ammoniacale, mais avec l'absorption intestinale du sel, c'est-à-dire avec le fonctionnement du tube digestif.

Il n'y a pas de différence essentielle entre le processus d'élimination des sels ammoniacaux à radical acide minéral et des sels ammoniacaux à radical acide organique.

Cette élimination s'effectue en nature. On n'observe pas de

transformation chimique du groupe ammoniacque AzH^2 . On n'observe pas, non plus, dans les conditions de nos expériences, de transformation du groupement acide, qu'il s'agisse de CO^1 (cas du carbonate d'ammonium), ou d'un radical acide alcool (cas du lactate d'ammonium).

Au point de vue analytique, on n'est pas cependant en droit d'affirmer catégoriquement que toute l'ammoniaque absorbée s'élimine sous la forme et avec les liaisons acides primitives. Les procédés de dosages connus de l'ammoniaque ne permettent pas d'établir cette distinction.

4° Les urines des sujets soumis aux ingestions de sels ammoniacaux, primitivement acides, prennent une réaction fortement alcaline aux divers indicateurs.

L'étude de cette alcalinité de l'urine et sa mesure, chez les sujets soumis aux ingestions ammoniacales sous forme de carbonate ammoniacal, permet de conclure avec vraisemblance, qu'une forte part, sinon la totalité de l'ammoniaque absorbée, s'élimine à l'état de carbonate ammoniacal.

5° Pour fournir des résultats exacts, les expériences d'ingestion et d'élimination des sels ammoniacaux doivent être effectuées, en régimes uniformes, qualitativement et quantitativement déterminés.

Ces expériences doivent être précédées de la détermination de la moyenne quotidienne d'ammoniaque d'origine alimentaire éliminée par le sujet.

Elles doivent s'effectuer lorsque l'animal est en état d'équilibre azoté et corporel.

La détermination des échantons doit porter sur une très longue période de temps. Comme nombre d'autres substances azotées, l'ammoniaque possède un coefficient de rétention important dans l'organisme. Son élimination n'est pas nécessairement régulière d'un jour à l'autre, et l'organisme peut en retenir de fortes quantités.

Des conclusions valables ne doivent donc être établies que sur des moyennes résumant de longues expérimentations.

6° a) Dans ces conditions de précision, on constate que l'ingestion des sels ammoniacaux à radical minéral n'influe nullement sur la production de l'urée;

b) L'ingestion des sels ammoniacaux à radical organique n'influe en rien sur l'élimination de l'urée, dont elle ne provoque aucune augmentation dans l'élimination urinaire.

Dans les limites du bilan azoté, nous n'avons observé aucune destruction d'ammoniaque, avec formation correspondante d'urée.

7° Le carbamate d'ammoniaque ne saurait être considéré comme une forme physiologique de transition entre le sel ammoniacal (carbonate d'ammoniaque) et l'urée. Comme les autres sels ammoniacaux, il s'élimine sans transformation appréciable en urée.

La molécule « acide carbamique » paraît s'éliminer à l'état d'ammoniaque (transformation en carbonate d'ammoniaque par hydratation), ou au même état chimique.

8° Le carbamate d'ammoniaque nous est apparu, d'autre part, comme ayant une toxicité sensiblement comparable à celle des autres sels ammoniacaux à radical organique. Il ne joue donc pas le rôle d'agent exclusif de l'intoxication ammoniacale à l'intérieur de l'organisme.

9° Dans l'examen de la répercussion produite par l'ingestion des sels ammoniacaux sur le métabolisme protéique et les échanges azotés, en général, il y a lieu de distinguer deux cas :

a) A petites doses d'ingestion, le métabolisme protéique n'est que faiblement modifié. On observe cependant un léger abaissement dans la formation de l'urée ;

b) A fortes doses, le phénomène précédent s'accroît. La quantité d'urée éliminée, par rapport à la masse azotée totale, s'abaisse parfois dans des proportions considérables.

Généralement, cet abaissement ne s'effectue pas au profit de l'ammoniaque, qui est éliminée au prorata de l'absorption. C'est l'azote improprement appelé « extractif » qui augmente au cours de ces expériences.

10° Dans l'azote dit « extractif », au cours des ingestions ammoniacales, c'est l'azote aminé qui nous est apparu, entre autres, comme augmentant dans de fortes proportions. Dans les quelques cas que nous avons étudiés, ces quantités sont montées à trois et exceptionnellement, jusqu'à plus de cinq fois la valeur normale des éliminations aminées.

11° Nous avons constaté que, dans nos expériences, le facteur quantitatif de l'alimentation, intervenait pour modifier radicalement le mode d'élimination des sels ammoniacaux absorbés et l'usage que l'organisme fait de ces substances :

a) En cas d'alimentation surabondante ou suffisante sous tous les rapports (c'est-à-dire chez l'animal en équilibre, ou en progression de poids, et à un taux surabondant ou moyen dans l'équilibre azoté), le métabolisme azoté s'effectue suivant les lignes que nous venons de tracer ;

b) En cas d'alimentation insuffisante sous tous les rapports et en cas de jeûne, l'organisme, au lieu d'éliminer en nature les sels

ammoniacaux, paraît les utiliser, les retenir dans une mesure plus ou moins forte.

A mesure que le jeûne avance, la proportion d'azote ammoniacal augmente dans les éliminations azotées.

Le phénomène s'accroît notablement dans la période pré mortelle. L'ammoniaque paraît donc, au cours des périodes ultimes de l'inanition, devenir une forme de transformation de choix de l'azote tissulaire.

L'élimination diminue beaucoup, au regard de l'ingestion. En même temps l'élimination de l'urée et des autres formes azotées (aminés et extractif) s'élève notablement. Ces faits nous paraissent être, par leurs constatations, la base de recherches d'un haut intérêt concernant le rôle éventuel des sels ammoniacaux dans la persistance de l'équilibre azoté, en cas de disette des formes alimentaires d'azote notamment d'azote protéique.

12° Au cours de notre étude sur les procédés les meilleurs à adopter pour le dosage des diverses formes de l'azote urinaire, nous avons fait les constatations suivantes :

a) La méthode de Mörner et Sjöqvist est, parmi les procédés effectuant une mesure précise de l'azote uréique, celui qui se prête le mieux à de longues déterminations en série et qui donne les résultats les plus concordants;

b) Il n'existe pas de procédé irréprochable de dosage de l'ammoniaque urinaire. On peut retenir deux procédés qui, expérimentés sur des périodes prolongées, nous ont fourni des moyennes s'écartant peu les unes des autres. Ce sont 1° le procédé de Schloesing (chaux) ; 2° le procédé de Folin (distillation avec la magnésie), en y ajoutant la correction provenant de l'azote uréique. C'est cette dernière méthode qui se prête le mieux aux déterminations en longues séries.

Ces procédés ont le défaut commun de dégager l'ammoniaque non seulement des sels ammoniacaux, mais d'un certain nombre d'autres corps azotés s'éliminant dans l'urine. Il en résulte qu'on ne peut étudier l'élimination des sels ammoniacaux, mais l'élimination de l'ammoniaque qu'ils contiennent.

PIÈCES JUSTIFICATIVES

I. — Lactate d'ammoniaque.

α. CHIEN A (Lactate d'ammoniaque, février 1909).

Animal jeune, vigoureux, bien portant, poil frisé roux.

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ CHAUX	AzH ³ ÉLIMINÉ DISTILL. MAGN.	AzH ³ ÉLIMINÉ FORMOL	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
1 ^{er} févr. 1909	400 gr. viande maigre	18 ^k ,200			0	—	0,75	—	—	
2 —	—	18,200			0	0,80	0,79	1,18	355 ^{cc}	
3 —	—	18,150			0	0,60	—	0,93	280	
4 —	—	18,150	12,90	7,56	0	0,76	—	1,12	255	
5 —	—	18,150	8,77	8,10	0,39	0,92	0,93	—	230	
6 —	—	18,200	8,85	8,16	0,39	0,60	—	—	250	
7 —	—	—	7,57	6,94	0,39	0,80	—	—	210	
8 —	—	—	12,54	11,39	0,39	0,86	—	—	270	
9 —	—	—	12,40	10,72	0,39	1,05	1,06	1,40	250	
10 —	—	—	10,50	10,31	0,39	1,02	—	—	220	
11 —	—	—	6,46	5,51	0,39	0,78	—	—	180	
12 —	—	—	10,97	10,13	0	0,78	0,77	—	275	
13 —	—	—	8,20	7,75	0	0,77	—	—	230	

Léger degré
de diarrhée
pendant la
durée de la
période d'in-
gestion.

β. CHIEN E (Lactate d'ammoniaque, 1907).

10 mai	300 gr. viande maigre	10 ^k ,300								
11 —	—	10,500	11,41	8,50	0	0,63	0,63		500 ^{cc}	
12 —	—	10,600								
13 —	—	10,500								
14 —	—	10,500			0,164		1,10			
15 —	—	10,500	13,06	8,39	0,164		1,80			
16 —	—	10,400	12,05	2,94	0,82		2,67		700	
17 —	—	10,350	11,71	3,19	0,82		0,68		600	
18 —	—	10,400	13,23	1,00	—		2,78		700	
19 —	—	10,400			—		1,20		315	
20 —	—	10,400			—		1,92		620	
21 —	—	10,300			—		1,19		540	
22 —	—	10,300	11,90	4,70	2,05		7,94		850	
23 —	—	10,350	12,38	6,70	2,15		5,10		610	

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
24 mai.	300	10 ^k ,35			2,05	2,68	—	—
25 —	—	10,40	16,92	3,55	—	1,90		
26 —	—	—	8,81	5,68	—	3,09		
27 —	—	—	14,65	2,66	—	1,27		
28 —	—	—	14,39	—	—	1,10		
29 —	—	—	18,93	—	—	1,04		
30 —	—	—	12,60	—	—	0,64		
31 —	—	—	12,40	—	—	0,89		
1 ^{er} juin.	—	—	11,34	—	—	1,19		
2 —	—	—	14,98	—	3,28	1,06		
3 —	—	—	19,60	—	—	1,66		
4 —	—	—	18,52	—	—	1,22		
5 —	—	—	19,18	—	—	1,70		
6 —	—	—	—	—	—	1,11		
7 —	—	—	—	—	—	1,36		
8 —	—	—	—	—	—	2,72		
9 —	—	—	—	—	—	1,10		
10 —	—	10 ^k ,30	—	—	—	—		

A partir de ce jour
jusqu'à la fin de l'ex-
périence, le chien est
pris de forte diarrhée.

γ. CHIEN n° 3 (Lactate d'ammoniaque, juin 1908).

Animal petit, vieux, bien portant, poil ras gris.

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
14 juin.	300 ^{gr} viande maigre.	5 ^k ,90			0	0,17	85 ^{cc}	Le chien refusant de prendre la viande ar- rosée de la solution de lactate, on pulpe la viande au bache- viande, et on lui fait absorber la solution titrée en totalité.
15 —	—	5 ,800			0	0,20	95	
16 —	—	5 ,80			0 ^{gr} ,62		170	
17 —	—				—		92	
18 —	—					0,65	80	
19 —	—				—			
20 —	—				—		70	
21 —	—				—	1,34	120	
22 —	—				—		93	
23 —	—	5 ,75			—		75	Pendant toute la durée de l'ingestion, le chien ne vomit qu'une fois sa nourriture, le 24, et la remange aussitôt en presque tota- lité. Il a constamment des selles molles (lé- ger état diarrhéique).
24 —	—				—	0,80	45	
25 —	—						105	
26 —	—							
27 —	—							
28 —	—					1,17	210	
29 —	—	5 ,80			0	0,50	105	
30 —	—				0	0,20	115	

II. — Carbamate d'ammoniaque.

α. CHIEN F (Carbamate d'ammoniaque).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
11 juill. 1907	300 gr. viande maigre	10 ^k ,300	—	—	0,58	0,55	1 000 ^{cc}	—
12 —	—	—	13,09	—	—	0,72	1 000	Forte diarrhée.
13 —	—	10 ,400	7,94	6,54	—	0,70	500	
14 —	—	—	7,45	6,82	—	0,74	500	
15 —	—	10 ,300	16,10	12,25	—	1,19	1 000	
16 —	—	10 ,100	13,44	12,32	1,45	—	1 000	Diarrhée pers- istante mais plus faible.
17 —	—	10 ,100	13,09	11,55	—	1,02	1 100	
18 —	—	10 ,200	5,81	4,55	—	0,51	1 000	
19 —	—	10 ,100	13,86	11,18	—	0,85	1 000	
20 —	—	10 ,00	12,13	10,47	—	0,61	1 700	—
21 —	150 gr. viande maigre	—	12,18	8,61	—	—	1 000	—
22 —	50 gr. viande maigre	9 ,900	8,72	2,74	—	0,88	700	Diarrhée.
23 —	100 gr. viande	—	3,28	3,43	—	0,38	700	—
24 —	300 —	9 ,800	9,47	5,39	—	0,76	1 000	Diarrhée plus faible.
25 —	—	9 ,600	11,12	5,60	—	0,77	700	Disparit. de la diarrhée.
26 —	—	9 ,900	—	—	—	1,21	700	—
27 —	—	9 ,900	—	—	0	—	700	—

— III —

β. CHIEN G (Carbamate d'ammoniaque, février 1909).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ (CHAUX)	AzH ³ ÉLIMINÉ DISTILL. MAGN.	AzH ³ ÉLIMINÉ FORMOL	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
18 janv.	—	—	—	—	0	—	—	1,15	980 ^{cc}	—
1 ^{er} fév.	600 gr. viande maigre	18 ^k ,100	—	—	0	—	—	—	—	—
2 —	600	18,00	—	—	0	1,35	1,38	2,60	2 500	—
3 —	—	18,00	—	—	0	—	—	—	2 500	—
4 —	—	18,050	17,86	14,16	0	1,52	1,49	1,48	2 000	—
5 —	—	18	16,60	14,36	{ 0,17 AzH ³ = 0,38 carb.	1,42	1,76	—	—	—
6 —	—	18	—	—		—	—	—	2 000	—
7 —	—	18,20	21,31	12,37	—	4,41 (?)	—	—	1 500	—
8 —	—	18,10	17,51	15,49	—	2,18	—	—	2 100	—
9 —	—	18	16,53	—	—	—	—	—	1 750	—
10 —	—	18	16,53	14,75	—	—	—	—	1 750	—
11 —	—	—	—	17,56	—	1,62	—	—	2 000	—
12 —	—	—	17,29	14,50	—	1,17	—	—	1 300	—
13 —	—	—	14,25	—	—	1,21	—	—	1 500	—
14 —	—	—	26,43	20,47	—	1,98	—	—	2 250	—
15 —	—	17,900	—	—	—	—	—	—	2 250	—
16 —	—	18	21,14	13,64	—	2,0	—	—	2 000	—
17 —	—	18	19,42	15,07	—	0,54	—	—	1 500	—
18 —	—	17,95	23,10	15,06	—	3,02	—	—	1 750	—
19 —	—	18	22,48	12,60	—	1,57	—	—	1 750	—
20 —	—	18	19,42	11,92	—	1,96	—	—	1 500	—
21 —	—	18	21,52	17,32	—	1,44	—	—	1 500	—
22 —	—	17,95	—	—	—	2,10	—	—	1 750	—
23 —	—	18,0	—	—	—	1,17	—	—	2 250	—

III. — Carbonate d'ammoniaque.

α. CHIEN E (10 juin-11 juillet 1907).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AMMONIAQUE INGÉRÉE	AMMONIAQUE ÉLIMINÉE	OBSERVATIONS
10 juin.	500 ^{gr} viande maigre.	10 ^k ,900	1 000	3,75	1,81	—
11 —	—	10,500	1 000	—	1,66	50 ^{cc} de solution de carb. d'ammoniaque.
12 —	—	10,700	1 100	—	—	—
13 —	—	10,600	1 000	—	1,83	—
14 —	—	10,700	1 000	—	1,71	—
15 —	—	10,800	500	—	—	Pendant toute cette pé- riode la diarrhée est constante.
16 —	—	10,800	1 200	—	1,70	—
17 —	—	10,700	1 000	1,87	1,48	—
18 —	—	10,700	1 400	—	1,37	—
19 —	—	10,900	1 300	—	—	—
20 —	—	11,200	1 000	—	1,36	—
21 —	—	11,200	1 000	—	—	—
22 —	—	11,300	1 100	—	1,55	—
23 —	—	11,00	630	—	—	—
24 —	—	11,100	1 200	—	—	Pendant cette période, diarrhée presque habi- tuelle; mais beaucoup plus légère que pour la forte ingestion pré- cédente.
25 —	—	11,00	2 040	—	—	—
26 —	—	11,100	1 000	—	1,46	—
27 —	—	11,300	700	—	—	—
28 —	—	11,200	1 000	—	—	—
29 —	—	11,200	1 300	—	2,25	—
30 —	—	11,300	2 000	—	2,04	—
1 ^{er} juill.	—	11,300	1 000	—	—	—
2 —	—	11,300	1 000	—	1,53	—
3 —	—	11,200	1 000	—	—	—
4 —	—	11,400	1 000	—	—	—

— IV —

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AMMONIAQUE INGÉRÉE	AMMONIAQUE ÉLIMINÉE	OBSERVATIONS
5 —	—	11,500	1 000	1,87	0,85	Pendant cette période, diarrhée presque habi- tuelle mais beaucoup plus légère que pour la forte ingestion pré- cédente.
6 —	—	11,300	1 000	—	1,65	
7 —	—	11,300	1 000	—	1,00	
8 —	—	11,500	1 000	—	1,91	
9 —	—	11,500	1 000	—	0,85	
10 —	—	11,500	1 000	—	1,02	
11 —	—	—	1 000	—	—	
12 —	—	—	—	—	—	—

β. CHIEN n° 1 (29 mai-29 juin 1908).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AMMONIAQUE INGÉRÉE	AMMONIAQUE ÉLIMINÉE	OBSERVATIONS
29 mai.	—	6 ^k ,450	—	0	0,47	On donne 20° de sel carb. ammoniacal mais le chien n'en absorbe qu'une petite partie. Le chien mange bien, mais très lentement et laisse ainsi évaporer une grande partie du carbonate.
30 —	—	—	—	—	—	
31 —	200 ^{gr} viande maigre.	—	260 ^{cc}	1,39(?)	0,78	
1 ^{er} juin.	—	6,500	135	1,39(?)	0,47	
2 —	—	—	—	1,39(?)	—	A partir de ce jour, la viande est pulvée et arrosée de la solution dont elle s'imprègne à la façon d'une éponge. L'absorption peut être considérée comme complète.
3 —	—	—	—	1,39(?)	—	
4 —	300 ^{gr} viande maigre.	—	—	1,39(?)	—	
5 —	—	6,400	397	1,39(?)	—	
6 —	—	—	145	1,39(?)	0,61	Pendant toute la durée de l'expérience, le chien n'a pas eu de diarrhée, mais les ma- tières sont un peu molles.
7 —	—	—	285	1,39	1,35	
8 —	—	6,450	315	1,39	1,35	
9 —	—	—	175	1,97	—	
10 —	—	—	—	1,97	—	
11 —	—	—	232	—	1,30	
12 —	—	6,400	200	—	—	
13 —	—	—	400	—	2,04	
14 —	—	6,400	180	—	1,82	
15 —	—	—	315	—	1,82	
16 —	—	—	130	1,36	1,00	Pendant toute la durée de l'expérience, le chien n'a pas eu de diarrhée, mais les ma- tières sont un peu molles.
17 —	—	6,350	—	1,36	1,10	
18 —	—	—	300	1,36	2,10	
19 —	—	—	—	1,36	—	
20 —	—	—	—	—	—	
21 —	—	6,500	220	—	2,20	
22 —	—	—	200	—	—	
23 —	—	6,400	170	—	—	
24 —	—	—	12	—	1,58	
25 —	—	6,450	155	—	—	
26 —	—	—	—	—	1,62	
27 —	—	—	215	—	—	
28 —	—	—	180	—	—	
29 —	—	—	—	—	—	

γ. CHIEN A (mai 1908).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGERÉ	AzH ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
10 mai.	400 ^{gr} viande maigre.	13,950				0	0,50	
11 —	—	14,000	320 ^{cc}	12,74	12,10	0	0,43	
12 —	—	—	280	13,52	12,75	0	0,70	
13 —	—	—	260	11,64	—	0,34	0,90	
14 —	—	—	400	19,28	15,70	0,34	1,00	
15 —	—	—	270	—	—	0,68	0,73	
16 —	—	—	130	5,34	—	0,68	0,87	
17 —	—	—	475	23,25	—	1,36	2,99	
18 —	—	—	460	—	17,75	1,36	1,82	
19 —	—	—	330	—	—	1,36	1,62	
20 —	—	—	475	—	—	1,36	3,01	
21 —	—	13,900	395	18,03	—	—	1,86	
22 —	—	—	555	—	—	—	2,68	
23 —	—	—	400	—	—	—	2,24	
24 —	—	—	535	—	—	—	1,30	
25 —	—	—	260	—	—	—	1,16	
26 —	—	—	330	—	—	2,79	1,87	
27 —	—	—	340	—	—	2,79	2,21	
28 —	—	—	—	—	—	2,79	2,63	
29 —	—	13,800	—	—	—	2,79	2	
30 —	—	—	910	—	—	2,79	2,65	
31 —	—	—	—	—	—	—	—	
1 ^{er} juin.	—	13,950	220	—	—	—	—	

Pas de diarrhée pen-
dant toute la durée
de l'expérience, mais
au début les selles
sont un peu molles.

Même animal (novembre-décembre 1908).
Voir les séries de dosages composés d'ammoniaque (pages).

CHIEN A (1907.)

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AzH ³ INGERÉ	AzH ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
28 juin.	500 ^{gr} viande.	15,300	1 000 ^{cc}	0	0,77	
29 —	—	15,300	1 000	0	0,77	
30 —	—	15,100	1 000	1,10	0,89	
1 ^{er} juillet.	—	15,100	1 000	—	1,61	
2 —	—	15,100	1 000	—	1,19	
3 —	—	15,100	500	—	1,70	
4 —	—	15,400	1 000	—	—	
5 —	—	15,500	1 000	—	0,94	
6 —	—	15,500	1 000	—	1,61	
7 —	—	15,500	1 000	—	1,68	
8 —	—	15,600	1 000	—	1,10	
9 —	—	15,600	1 000	—	0,90	
10 —	—	15,650	1 000	—	0,51	
11 —	—	15,600	1 000	—	—	
12 —	—	—	—	—	—	

Le chien a eu une diar-
rhée légère, mais cons-
tante, pendant toute la
durée de l'expérience.

— VI —

CHIEN A (janvier-avril 1906).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ⁺ INGÉRÉ	AzH ⁺ ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
20 janv.	600 ^{gr} viande maigre	16 ^k ,900	465	10,65	8,21	0	0,70	
21 —	—	16,900					0,68	
22 —	—	—						
23 —	—	—						
24 —	—	16,800		21,75	17,40	0	0,75	
25 —	—	16,600					0,66	
26 —	—	16,400						
27 —	—	16,500						
28 —	—	16,200					0,70	
29 —	—	16,500						
30 —	—	16,200						
31 —	—	16,400		20,81	16,80		0,80	
1 ^{er} fév.	—	16,300						
2 —	—	16,150						
3 —	—	16,200						
4 —	—	16,200		22,70	18,30		0,72	
5 —	—	16,200						
6 —	—	16,200						
7 —	—	16,100						
8 —	—	16,00						
9 —	—	16,00						
10 —	—	16,200						
11 —	—	16,00						
12 —	—	16,200						
13 —	—	16,200						
14 —	—	16,100						
15 —	—	16,200						
16 —	—	16,400						
17 —	—	16,300						
18 —	600 ^{gr} viande maigre	16,2						
19 —	—	16,2						
20 —	—	16,2						
21 —	—	16,2						
22 —	—	16,1						
23 —	—	16,2						
24 —	—	16,1	430 ^{cc}	19,62	14,90	0,18		
25 —	—	16,3	495	19,40	18,90	0,18		
26 —	—	16,75	712	21,36	20,60	0,37		
27 —	—	16,30	725	27,00	26,21	0,37		
28 —	—	16,20	470	18,69	16,45	0,37		
1 ^{er} mars	—	16,00	760	11,33	4,34			
2 —	—	15,80	435	12,48	7,52			
3 —	—	15,70	448	11,69	4,32	0,18		
4 —	—	15,90	670	30,39	21,94	0,18		
5 —	—	16,10	485	21,21		0,18		
6 —	—	16,20	405	20,35	14,50	0,18		
7 —	—	16,20	475	18,51	12,13	0,28	1,23	
8 —	—	16,40	465	18,68	8,98	0,28	2,05	
9 —	—	16,30	340	13,26	3,61	0,28	0,98	
10 —	—	16,30	437	19,72	12,29	0,28	1,33	
11 —	—	16,20	575	20,26	9,47	1,71	1,58	
12 —	—	16,30	632	21,83	5,33	1,71	1,91	
13 —	—	16,40	580	22,33	10,96	2,14	1,68	
14 —	—	16,30	660	28,08	17,64	2,14	1,92	
15 —	—	16,30	735	25,43	11,28	2,14		
16 —	—	16,40	780	24,84	4,32	3,21	4,37	
17 —	—	16,30	605	20,37	0,20	3,21	11,37	
18 —	—	16,30	725	24,61	0,55	3,21	19,00	

— VII —

CHIEN A (janvier-juin 1906) (suite).

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ² INGÉRÉ	AzH ² ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
19 mars.	—	16 ^h ,40	710 ^{ca}	24,99	1,09	3,21	9,86	—
20 —	—	16,40	950	30,43	0,28	4,28	7,60	—
21 —	—	16,30	480	—	—	4,28	2,64	—
22 —	—	16,40	480	21,60	—	4,28	3,16	—
23 —	600 ^{gr} viande	16,50	835	25,17	15,13	5,35	1,97	—
24 —	—	16,50	745	21,53	10,82	—	3,63	—
25 —	—	16,60	750	25,52	11,55	—	2,04	—
26 —	—	16,60	725	24,96	11,77	—	3,40	—
27 —	—	16,70	690	30,60	2,51	6,42	4,29	—
28 —	—	16,70	670	29,38	5,90	6,42	—	—
29 —	—	16,80	745	33,12	4,48	—	—	—
30 —	—	16,90	695	27,85	0,43	—	25,57	—
31 —	—	17,00	775	24,06	0,16	—	23,63	—
1 ^{er} avril.	—	16,90	725	29,24	0,30	—	7,32	—
2 —	—	16,90	640	24,59	1,40	—	3,80	—
3 —	—	17,00	705	23,73	—	—	4,82	—
4 —	400 ^{gr} viande	17,00	935	31,81	2,24	—	3,70	—
5 —	—	16,90	495	15,83	0,48	5,10	10,51	—
6 —	—	16,95	490	21,40	0,56	5,10	8,45	—
7 —	—	16,90	435	14,09	0,79	—	3,84	—
8 —	—	16,90	605	18,20	1,16	—	4,09	—
9 —	—	16,90	520	22,96	0,76	—	7,72	—
10 —	—	16,80	625	23,49	1,79	—	3,40	—
11 —	—	16,70	400	28,86	4,04	—	2,20	—
12 —	—	16,60	600	23,47	0,79	—	1,57	—
13 —	—	16,50	450	21,45	0,69	—	9,56	—
14 —	—	16,20	490	21,16	1,13	—	1,96	—
15 —	—	16,20	380	18,80	1,06	—	4,67	—
16 —	—	16,00	375	18,14	0,76	—	2,17	—
17 —	200 ^{gr} viande	16,20	500	17,36	0,87	3,40	8,84	—
18 —	—	16,10	665	—	1,16	—	5,87	—
19 —	—	16,10	485	—	0,44	—	1,45	—
20 —	—	15,90	350	—	—	—	0,47	—
21 —	—	15,70	505	—	4,45	5,85	0,4	—
22 —	—	15,70	517	—	—	5,85	0,48	—
23 —	—	15,60	450	—	1,16	—	5,92	—
24 —	200 ^{gr} viande	15 ^h ,60	365 ^{co}	—	—	5,85	2,21	—
25 —	—	15,50	325	—	—	—	1,68	—
26 —	—	15,40	485	12,90	0,66	—	11,09	—
27 —	—	15,30	485	—	—	—	3,49	—
28 —	—	15,30	285	—	—	—	1,31	—
29 —	—	15,20	300	—	—	—	1,07	—
30 —	—	15,20	400	—	—	6,80	5,40	—
1 ^{er} mai.	—	15,00	300	—	—	—	3,48	—
2 —	—	15,00	660	—	—	—	0,28	—
3 —	—	14,90	400	—	—	—	1,04	—
4 —	—	14,90	200	—	—	—	—	—
5 —	—	14,90	1 000	—	—	—	7,94	—
6 —	—	14,90	410	—	—	—	2,23	—
7 —	—	14,90	300	—	—	—	0,38	—
8 —	—	14,95	500	—	—	—	1,02	—
9 —	—	14,80	350	—	—	—	0,22	—
10 —	—	14,80	550	—	—	—	0	—
11 —	100 ^{gr} viande	14,80	600	—	—	—	0,10	—
12 —	—	15,00	300	—	—	6,90	0,025	—
13 —	—	14,95	400	—	—	—	0,34	—
14 —	—	14,80	225	—	—	—	0,15	—
15 —	—	14,75	200	—	—	—	0,35	—
16 —	—	14,40	300	—	—	—	0,40	—

— VIII —

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ⁺ ISOGÈRE	AzH ⁺ ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
17 mai.	—	14,30	500	—	—	—	0,36	
18 —	—	14,10	520	—	—	—	0,62	
19 —	—	13,95	480	—	—	—	0,45	
20 —	—	13,95	600	—	—	—	0,22	
21 —	50 ^{gr} viande	13,80	240	—	—	3,67	0,33	
22 —	—	13,80	285	—	—	3,67	0,62	
23 —	jeûne	13,80	230	—	—	3,67	0,79	
24 —	jeûne	13,70	350	—	—	—	0,56	
25 —	100 ^{gr} viande	13,55	620	—	—	—	0,11	
26 —	100 ^{gr} viande	13 ⁴ ,500	500 ^{cc}	6,55	1,75	3,67	0,28	
27 —	200 —	13,60	700	7,59	5,19	—	0,08	
28 —	300 —	13,60	800	9,83	5,53	—	0,30	
29 —	400 —	13,40	000	8,14	9,61	—	0,38	
30 —	500 —	13,60	155	14,56	7,52	—	0,58	
31 —	600 —	—	725	17,41	14,97	—	1,04	
1 ^{er} juin.	—	14,00	930	29,16	15,36	5,5	2,37	
2 —	—	14,20	800	24,47	19,43	5,5	1,25	
3 —	—	14,30	100	—	16,10	—	1,61	
4 —	—	14,300	700	—	19,25	—	1,66	
5 —	—	14,300	1 500	21,52	18,90	—	—	
6 —	—	14,600	890	25,57	22,30	—	1,70	
7 —	—	14,70	1 000	12,88	10,08	—	2,12	Diarrhée durant cette période.
8 —	500 ^{gr} viande	14,90	800	18,03	17,02	—	1,50	
9 —	—	14,90	850	14,14	12,89	—	1,36	
10 —	—	14,90	1 000	27,86	21,21	0	—	
11 —	—	15,00	1 000	—	—	0	0,77	
12 —	—	15,00	1 300	—	11,92	0	—	
13 —	—	14,9	500	—	13,21	0	—	
14 —	—	14,90	500	—	—	0	0,44	Du 20 juin au 30, très forte diarrhée, qui se termine a peu près le 30.
15 —	—	700	—	—	—	0	—	
19 —	—	15,00	1 200	—	—	0	0,45	
20 —	—	15,00	1 000	—	—	0	0,55	
21 —	—	15,00	1 000	—	—	0	—	
22 —	—	15,00	1 000	—	—	0	0,39	
23 —	—	15,00	380	—	—	0	0,70	
24 —	—	15,00	1 000	—	—	0	0,76	
25 —	—	14,90	620	—	—	0	0,62	
26 —	—	15,20	700	—	—	0	0,61	
27 —	—	15,30	700	—	—	0	—	
28 —	—	15,30	1 000	—	—	0	—	
29 —	—	15,30	1 000	—	—	—	—	
30 —	—	15,10	1 000	—	—	1,10	0,29	
1 ^{er} juill.	—	15,10	1 000	—	16,59	1,10	1,61	
2 —	500 ^{gr} viande	15 ⁴ ,10	1 000 ^{cc}	—	14,63	1,10	1,19	
3 —	—	15,10	500	—	18,37	—	1,70	
4 —	—	15,40	1 000	—	19,39	—	—	
5 —	—	15,50	1 000	—	15,17	—	0,94	
6 —	—	15,50	1 000	—	11,58	—	1,61	
7 —	—	15,50	1 000	—	—	—	0,68	
8 —	—	15,60	1 000	—	—	—	1,10	
9 —	—	15,60	1 000	—	—	—	0,90	
10 —	—	15,65	1 000	—	—	—	0,51	
11 —	—	15,60	1 000	—	—	—	—	
12 —	—	15,60	1 000	—	—	—	—	
13 —	—	15,60	1 000	—	—	—	—	
14 —	—	15,60	1 000	—	—	—	—	
15 —	—	—	1 000	—	—	—	—	
16 —	—	—	1 700	—	—	—	—	
17 —	—	15,60	000	—	—	—	—	
18 —	—	—	1 300	—	—	—	—	
19 —	—	15,60	1 000	—	—	—	—	
20 —	—	15,70	1 700	—	—	—	—	

— IX —

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	VOLUME URINAIRE	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	OBSERVATIONS
21 —	400 ^{gr} viande	—	1 000	—	—	—	—	—
22 —	400 —	15 ,80	1 000	—	—	—	—	—
23 —	250 —	15 ,80	700	—	—	—	—	—
24 —	—	15 ,70	700	—	—	—	—	—
25 —	—	15 ,60	700	—	—	—	—	—
26 —	—	15 ,80	1 000	—	—	—	—	—
27 —	300 ^{gr} viande	15 ,80	700	—	—	—	—	—
28 —	—	—	—	—	—	—	—	—
29 —	—	—	—	—	—	—	—	—
30 —	—	—	—	—	—	—	—	—

IV. — Tartrate d'ammoniaque.

α. CHIEN A (Tartrate d'ammoniaque), 1907.

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
11 juill.	500 ^{gr} viande	15 ⁴ ,60	—	—	0,18	1,02	1 000 ^{cc}	—
12 —	—	15 ,60	14,38	13,51	0,18	1,40	1 000	—
13 —	—	15 ,60	—	10,50	—	1,31	1 000	—
14 —	—	15 ,60	—	13,44	—	—	1 000	L'ingestion quoti-
15 —	—	—	—	14,14	—	—	1 000	dienne a toujours
16 —	—	—	—	19,04	—	—	700	été totale et le chien
17 —	—	—	—	16,45	—	—	1 000	n'a présenté aucune
18 —	—	—	—	—	—	—	1 300	tendance a la diar-
19 —	—	—	—	—	—	—	1 000	rhée.
20 —	—	15 ,70	—	—	—	—	1 700	—
21 —	400 ^{gr} viande	—	—	—	0,36	—	1 000	—
22 —	—	15 ,80	9,78	7,74	0,36	—	1 000	—
23 —	250 ^{gr} viande	—	—	—	0,36	—	700	—
24 —	—	15 ,70	—	—	0,72	1,61	700	—
25 —	—	15 ,60	—	—	—	1,61	700	—
26 —	—	15 ,50	—	—	—	—	1 000	—

V. — Chlorhydrate d'ammoniaque.

α. CHIEN F (juin 1907). Chlorhydrate d'ammoniaque,
moyen, poil ras, brun clair, bonne santé.

JOURS	ALIMEN- TATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ¹ INGÉRÉ	AzH ² ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
6 juin.	300 ^{gr} viande maigre.	10 ^k ,500			0	0,55	1 000	
7 —	—	10,100			0			
8 —	—	10,30			0			
9 —	—	10,30			0	0,57	1 000	
10 —	—	10,40			2,11			
11 —	—	10,50			—	0,59	—	
12 —	—	10,50		8,33	—	1,10	—	A partir de ce mo- ment le chien apres- que constamment de la diarrhée.
13 —	—	10,50		11,20	—	3,51	—	
14 —	—	10,60		9,10	—	1,87	—	
15 —	—	10,60		11,20	—		—	
16 —	—	10,60		9,45	—		900	
17 —	—	10,30		9,66	—		1 200	
18 —	—	10,20			—		2 600	
19 —	—	10,30			0,84	1,84	1 600	
20 —	—	10,60			—	1,00	700	Diarrhée du 19 au 29.
21 —	—	10,40		6,56	—		1 900	
22 —	—	10,60		17,55	—	1,38	1 200	
23 —	—	10,00			—	1,18	620	
24 —	—	10,10			—	1,70	1 000	
25 —	—	10,20			—	1,54	600	
26 —	—	10,30			—	1,48	800	
27 —	—	10,20			—	1,01	810	
28 —	—	10,10			—	0,85	1 200	
29 —	—	10,10			—	1,99	1 000	
30 —	—	10,10			0		1 300	
1 ^{er} juill.	—	10,10			0	0,90	1 200	
2 —	—	10,30			0	0,77	1 000	Léger état diarrhéi- que persistant.
3 —	—	—			0	0,76	1 000	
4 —	—	—			0		1 000	
5 —	—	—			0		1 000	

— XI —

JOURS	ALIMENTATION	POIDS	AZOTE TOTAL	AZOTE URÉIQUE	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
6 juill.	300 ^{gr} viande	10 ^k ,30	—	—	0	0,38	500	—
7 —	—	—	—	—	0	0,39	550	—
8 —	—	10 ,25	—	—	0	0,51	1 000	—
9 —	—	10 ,25	—	—	0	0,55	1 000	—
10 —	—	10 ,30	—	—	0	—	1 000	—

β. CHIEN B (chlorhydrate d'ammoniaque), décembre 1908.

23 déc.	300 ^{gr} viande	7 ^k ,00	—	—	0	0,47	195	—
24 —	—	—	—	—	0	0,50	205	Bonne santé.
25 —	—	—	—	—	0	1,05	200	—
26 —	—	—	—	—	0	—	—	—
27 —	—	—	—	—	0	—	—	—
28 —	—	—	—	—	0	—	250	—
29 —	—	—	—	—	0	0,65	310	—
30 —	—	—	—	—	0,75	1,50	190	Santé apparente.
31 —	—	—	—	—	0,75	1,90	280	—
1 ^{er} janv.	—	—	—	—	—	2,10	295	Tristesse, abatement
2 —	—	—	—	—	—	0,47	88	—
3 —	—	—	—	—	—	—	—	—
4 —	—	—	—	—	—	—	—	L'animal est malade.
5 —	—	—	—	—	0	—	—	On supprime l'ingestion.
6 —	—	—	—	—	0	—	—	L'animal va mieux.
7 —	—	—	—	—	0,75	—	—	On redonne le chlorhydrate.
8 —	—	mort.	—	—	—	—	—	L'animal est très malade, et a des convulsions cloniques et toniques et présente tous les symptômes de l'intoxication ammoniacale. Après frictions et affusions chaudes sur la tête, l'animal se remet un peu, mange et meurt dans la nuit après reprise de convulsions dans la soirée.

VI. — Sulfate d'ammoniaque.

CHIEN E (Sulfate d'ammoniaque).

JOURS	ALIMENTATION	POIDS	AzH ³ INGÉRÉ	AzH ³ ÉLIMINÉ	VOLUME URINAIRE	OBSERVATIONS
11 janv.	500 ^{gr} viande	11 ^k ,80	0,40	1,36	1 000 ^{cc}	—
12 —	—	11 ,80	0,40	1,05	600	La solution est absorbée par la viande que le chien mange en totalité pendant toute la durée de la période.
13 —	—	11 ,90	0,40	1,57	1 000	—
14 —	—	12 ,00	—	—	600	—
15 —	—	11 ,90	—	—	1 000	—
18 —	—	12 ,00	—	1,57	1 000	—
19 —	—	—	—	1,87	700	—
20 —	—	—	—	1,80	1 700	—

VII. — Comparaison des divers procédés de dosage de l'ammoniaque urinaire.

α. CHIEN A (Ingestion de carbonate d'ammoniaque).

JOURS	ALIMEN- TATION	AzH ³ INGÉRÉ 24 h. (CARBON. AMM.)	AzH ³ ÉLIMINÉ 24 h. (DISTILL. MAGN.)	AzH ³ ÉLIMINÉ 24 h. (VIDE MAGNÉSIE)	AzH ³ ÉLIMINÉ 24 h. (CHAUX)	AzH ³ ÉLIMINÉ 24 h. (DISTILL. MAGN. CORRIG.)	VOLUME URINAIRE	POIDS	AzH ³ ÉLIMINÉ (FORMOL)
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25 nov. 1908	400 gr. viande maigre	0	0,88	0,44	0,58	0,57	286 ^{cc}	18 ^g ,900	—
26 —	400 gr.	0	0,90	0,47	0,60	0,61	305	18,900	—
27 —	—	0	0,89	0,48	0,56	0,54	320	18,875	—
28 —	—	0	0,85	0,45	0,58	0,58	275	—	—
29 —	—	0 ^{er} ,54	1,28	0,72	—	1,00	400	—	—
30 —	—	—	—	0,60	—	—	275	—	—
1 ^{er} déc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2 —	—	0 ^{er} ,90	1,15	—	1,01	0,90	425	—	—
3 —	—	—	0,97	0,51	0,63	0,77	310	—	—
4 —	—	—	1,53	0,74	1,27	0,95	310	—	—
5 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 —	—	—	1,11	0,85	0,94	0,90	285	—	—
7 —	—	—	1,65	1,10	1,34	1,40	310	—	1,45
8 —	—	—	1,31	0,96	0,95	1,12	205	—	1,02
9 —	—	?	1,04	0,64	0,58	0,81	280	—	0,73
10 —	—	?	0,83	0,43	0,65	0,62	230	—	0,64
11 —	—	0 ^{er} ,90	—	1,11	1,45	—	390	—	1,40
12 —	—	—	1,30	—	—	—	385	—	1,01
13 —	—	—	1,12	0,90	0,93	0,93	195	—	0,87
14 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 —	—	—	2,17	—	—	1,74	390	—	1,86
16 —	—	—	—	0,67	0,54	—	250	—	0,71
17 —	—	1 ^{er} ,8	1,18	0,80	1,05	1,04	400	—	1,11
18 —	—	—	1,21	1,03	1,16	1,16	350	—	1,20
19 —	—	—	—	—	1,40	—	685	—	1,85
20 —	—	0	0,67	—	0,52	0,51	155	—	0,58

JOURS	ALIMEN- TATION	AzH ³ INGÉRÉ (CARB. AMM.)	AzH ³ ÉLIMINÉ DISTILL. MAGN.	AzH ³ ÉLIMINÉ (VIDE MAGNÉSIE)	AzH ³ ÉLIMINÉ (CHAUX)	AzH ³ ÉLIMINÉ DISTILL. MAGN. CORR.	AzH ³ ÉLIMINÉ FORMOL	VOLUME URINAIRE	POIDS
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21 déc.	400 gr. viande	0	—	—	—	0,70	0,88	235 ^{cc}	—
22 —	—	0	—	—	—	0,72	0,97	390	—
23 —	—	0	1,20	—	0,64	0,65	0,74	210	—
24 —	—	0	1,19	—	—	0,79	—	285	—
25 —	—	0	1,01	—	0,60	0,59	0,73	215	—
26 —	—	0	—	—	—	—	—	250	—
27 —	—	0	1,00	—	0,72	0,72	0,71	265	—
28 —	—	0	1,23	—	0,70	0,71	1,22	275	—
29 —	—	0	—	—	—	—	1,16	290	—
30 —	—	0	1,17	—	0,67	0,67	1,05	260	—
31 —	—	0	1,10	—	—	0,69	0,93	175	—
1 ^{er} janv. 1909	—	0	1,08	—	0,68	0,67	0,92	265	—

β. CHIEN G (période préliminaire).

17 janv. 1909	500 gr. viande	0	—	—	0,94	0,95	—	980 ^{cc}	—
18 —	500 —	0	—	—	0,79	2,11	—	1500	18,400
19 —	500 —	0	—	—	0,90	1,43	—	1150	18,400
20 —	500 —	0	—	—	1,00	1,30	—	1250	18,400
21 —	—	0	—	—	0,54	2,46	—	1600	18,300
22 —	—	0	—	—	1,04	1,25	—	1530	18,200
23 —	—	0	—	—	0,37	1,00	—	1000	18,200
24 —	—	0	—	—	0,88	0,91	—	1000	18,250
25 —	—	0	—	—	—	—	—	—	—
26 —	—	0	—	—	—	—	—	—	—

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Principales sources d'énergie de la matière vivante.

Vu et approuvé :

Paris, le 26 mai 1909.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,

PAUL APPELL.

Vu et permis d'imprimer :

Paris, le 26 mai 1909.

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

L. LIARD.

